

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОТЕРАПІЇ**



ЛІКИ – ЛЮДИНІ

**Матеріали XXVIII всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю**



**м. Харків
2011**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОТЕРАПІЇ**

ЛІКИ – ЛЮДИНІ

Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів

Матеріали XXVIII всеукраїнської
науково-практичної
конференції з міжнародною участю

**3 лютого 2011 року
м. Харків**

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ
№ 1 від 10 січня 2011 року*

Харків
Видавництво НФаУ
2011

УДК 615.616.1-4.616-08

ЛІ 1

Редакційна колегія:

Головний редактор – чл.-кор. НАН України, проф. В.П.Черних.

Заступник головного редактора – проф. Б.А.Самура.

Відповідальний секретар – доц. А.В. Таран.

Члени редакційної колегії: проф. І.С.Гриценко, проф. С.М.Коваленко, проф. Вороніна Л.М., проф. Чекман І.С., проф. Візир В.А., Мариус Пиррингер, Риззо Г., проф. Малоштан Л.М., проф. Кравчун П.Г., проф. Бабаджан В.Д., проф. І.А.Зупанець, проф. Деримедвідь Л.В., проф. Романенко М.І., проф. Панасенко О.І., проф. Мазур І.А., проф. Березнякова А.І., проф. Білай І.М., доц. Кіреєв І.В., доц. Голдовський Б.М., доц. Самура Б.Б., доц. Набока О.І., доц. Кашута В.Є., доц. Рябова О.О., канд. фарм. наук Добра О.О.

Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів: Матеріали ХХVІІІ всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (3 лютого 2011 року). – Харків: Вид-во НФаУ, 2011. – 486 с.

Збірник містить статті і тези доповідей ХХVІІІ всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів».

У матеріалах конференції наведені результати експериментальних та клінічних досліджень, в яких розглядаються проблеми фармакотерапії захворювань людини, аспекти вивчення та впровадження нових лікарських засобів, доклінічні фармакологічні дослідження біологічно активних речовин природного і синтетичного походження. Наведені також праці, присвячені викладанню медико-біологічних і клінічних дисциплін у вищих навчальних закладах.

Видання розраховано на широке коло наукових і практичних працівників медицини і фармації.

УДК 615.616Л-4.616-08
НФаУ, 2011

Секція І

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ СТВОРЕННЯ, ВИВЧЕННЯ ТА АПРОБАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ТЕЗИ

FUNCTIONAL CHARACTERIZATION OF THE SEMI-SYNTHETIC BILE ACID DERIVATIVE INT-767, A DUAL FXR AND TGR5 AGONIST

Rizzo G.^{1*}, Passeri D.¹, De Franco F.¹, Ciaccioli G.¹, Donadio L.¹,
Sadeghpour B.¹, Pellicciari R.², Pruzanski M.³, Adorini L.¹

¹Intercept Pharmaceuticals, Corciano (PG), Italy,

²Department of Chemistry University of Perugia, Perugia, Italy,

³Intercept Pharmaceuticals, New York, NY, USA.

Background and aims. Two dedicated receptors for bile acids have been identified, the nuclear hormone receptor farnesoid X receptor (FXR) and the G-protein-coupled receptor (GPCR) TGR5.

Bile acids regulate not only their own synthesis and enterohepatic recirculation, but also triglyceride, cholesterol, glucose and energy homeostasis, suggesting their potential as targets for novel drugs for the treatment of liver and metabolic diseases.

Previous work characterized INT-747, the 6 α -ethyl derivative of chenodeoxycholic acid (CDCA) and a potent and selective FXR agonist, as well as INT-777, 6 α -ethyl-23(S)-methyl derivative of cholic acid (CA) and a potent and selective TGR5 agonist.

Aim of the present work was to identify a bile acid derivative capable of selectively activating both FXR and TGR5, without triggering other nuclear receptors or GPCRs.

Methods. FXR activation was determined by coactivator recruitment assay (Alphascreen, PerkinElmer) and TGR5 activation by cAMP level detection with a homogeneous Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer assay (TR-FRET, Lance, PerkinElmer).

Cytotoxicity was evaluated by measuring ATP levels, cell necrosis measuring LDH release, and apoptosis quantifying caspase-3 activation. Metabolic stability was evaluated by HPLC-MS/MS analysis. Potential effects on the human ERG potassium channel were analyzed by a fluorescence polarization assay.

Results. INT-767, a novel semi-synthetic 23-sulfate derivative of INT-747, is a potent agonist for both FXR (EC₅₀ 7 nM by alphascreen assay) and TGR5 (EC₅₀ 630 nM by TR-FRET), and is the first agonist so far described to potently and selectively activate both bile acid receptors. INT-767 does not show cytotoxic effects in HepG2 cells, does not inhibit cytochrome P450 enzymes, is highly stable to phase I and II enzymatic modifications, and does not inhibit the human ERG potassium channel.

In line with its dual activity, INT-767 induces FXR-dependent lipid uptake by adipocytes, with the beneficial effect of shuttling lipids from central to peripheral storage, and promotes TGR5-dependent GLP-1 secretion by enteroendocrine cells, a validated target in the treatment of type 2 diabetes.

Conclusions. Collectively, these preclinical results indicate that INT-767 is a selective bile acid-derived agonist able to modulate effectively both FXR and TGR5-dependent pathways, suggesting potential clinical applications in the treatment of liver and metabolic diseases.

АНТИЕКСУДАТИВНА ТА АНАЛГЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ СУПОЗИТОРІЇВ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ БДЖІЛЬНИЦТВА

Аверіна Т.В., Березнякова А.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

На сучасному етапі розвитку медицини профілактика і лікування проктологічних захворювань є однією з важливих проблем. Згідно зі статистичними даними, захворювання прямої кишки мають тенденцію до збільшення.

Незважаючи на те, що серед методів лікування в проктології переважають хірургічні, велика кількість запальних захворювань прямої кишки потребує консервативного лікування. Важливість проблеми обумовлена також і тим, що лікування запальних захворювань прямої кишки одночасно є основним методом профілактики рака прямої та ободової кишок.

Мета – вивчити протизапальну та анальгетичну активність супозиторіїв „Ліпропрост” на основі продуктів бджільництва.

Антиексудативну дію визначали на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 180-200 г. За годину до введення карагеніну тваринам на шкіру стопи наносили розм'якшений при 37,0°C засіб „Ліпропрост” і розм'якшений засіб „Пропофен”. Вольтарен у дозі 8 мг/кг або 26 мк моль/кг вводили в шлунок у вигляді водяного розчину. Антиексудативну активність розраховували за спеціальною формулою.

Анальгетичну активність супозиторіїв „Ліпропрост” досліджували на

моделі „ощових корчів" за методикою Тринуса (1987) на 30 білих нелінійних мишах-самцях масою $18,0 \pm 2,0$ г. За 10 хвилин до початку експерименту внутрішньочеревинно вводили 50% суспензію розм'як-шеної при $37,0^{\circ}\text{C}$ речовини супозиторіїв „Ліпропрост" і „Пропофен". Анальгін у дозі ЕД50 (55 мг/кг) вводили також внутрішньочеревинно. Аналгетичну активність оцінювали за здатністю препарату зменшувати кількість „корчів" в експериментальних групах тварин у порівнянні з контрольною групою і виражали у відсотках.

Аналіз отриманих даних показав, що супозиторії „Ліпро-прост" за результатами експерименту виявляють досить високі показники антиексу-дативної активності (34,1%).

За аналгетичною активністю супозиторії „Ліпропрост" перевищують супозиторії „Пропофен" на 4,0%, і поступаються аналь-гіну на 2%. Отримані дані свідчать про виражені протизапальні і аналгетичні властивості супозиторіїв на основі продуктів бджільництва, що можна пояснити їх оригінальним складом.

Таким чином, супозиторії „Ліпропрост" мають виразну протизапальну та аналгетичну дію і можуть бути рекомендовані для лікування простатитів та проктитів.

ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК З АНТИОКСИДАНТНОЮ АКТИВНІСТЮ СЕРЕД ПОХІДНИХ 3-БЕНЗИЛ(ФЕНІЛ)КСАНТИНІВ

Александрова К.В., Левіч С.В., Дячков М.В., Шкода О.С.,
Крісанова Н.В., Терчієва Ю.Н.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

За останні роки простежується тенденція збільшення кількості хворих з патологією серцево-судинної системи, що обумовило збільшення частоти гострих порушень мозкового кровообігу. Одним із нейродеструкційних чинників є NO^{\bullet} , який бере участь у механізмах загибелі нейронів, ініціюючи «нітрозуючий стрес». Тому пошук нових біологічно активних сполук – потенційних нейропротекторів – є одним з найбільш актуальних питань сучасної медицини.

Похідні ксантину виявляють досить виражену антиоксидантну активність, а наявність в молекулі двовалентного атому сульфуру збільшує антиоксидантну активність та дозволяє, в перспективі, використовувати синтезовані сполуки в якості «пасток» NO^{\bullet} та його цитотоксичних форм.

З цією метою нами були одержані не описані раніше (3-бензил(феніл)ксантиніл-8)метилтіокарбонові кислоти взаємодією відповідних 3-бензил(феніл)-8-R-ксантинів з тіокарбонними

кислотами, а також синтезовані їх 7-заміщені похідні.

Структури одержаних сполук були доведені за допомогою комплексу сучасних фізико-хімічних методів аналізу (ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії).

Для вивчення біологічної активності отриманих сполук нами були синтезовані водорозчинні солі (3-бензил(феніл)ксантиніл-8)-метилтіокарбонових кислот з первинними й вторинними амінами аліфатичного, ароматичного та гетероциклічного рядів.

Дослідження антиоксидантної активності по інгібуванню нітроген монооксиду в системі фотоіндукованого аутоокислення натрій нітропрусиду показало, що синтезовані солі виявляють досліджувану активність, а деякі з них за силою дії перевершують еталонні антиоксиданти – тіотріазолин та N-АЦЦ.

Первинний фармакологічний скринінг підтвердив перспективність подальшого пошуку сполук з антиоксидантною активністю серед похідних 3-бензил(феніл)ксантинів.

ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ЛАВАНДИ

Аніщенко О.О., Калюжная О.С., Стрілець О.П., Стрельников Л.С.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

На сьогоднішній день основними терапевтичними засобами у боротьбі з урогенітальними інфекціями є антибіотики, негативна дія яких на мікрофлору людського організму у цілому й на вагінальну мікроекосистему зокрема є загальновідомим фактом. Широке використання антибіотиків призвело до виникнення ряду небажаних наслідків, головними з яких є формування у мікроорганізмів стійкості до цих препаратів, поява перехресної антибіотикорезистентності, а також якісні та кількісні зміни мікрофлори урогенітального тракту, що є характерними для розвитку дисбіозів. Одним із рішень даної проблеми є створення препаратів для відновлення вагінальної мікрофлори та одночасного запобігання або лікування урогенітальних інфекцій. У даному аспекті серед субстанцій природного походження перспективною є ефірна олія лаванди, яка широко застосовується у гінекологічній практиці у вигляді екстемпоральних лікарських форм: розчинів для спринцювань та змашувань, тампонів, вагінальних супозиторіїв.

Метою даної роботи було вивчення антимікробної активності ефірної олії лаванди до умовно-патогенних мікроорганізмів, а також до представників нормальної мікрофлори, з метою доказу можливості

сумісного використання олії із пробіотичними культурами та відсутності її негативного впливу на нормальну мікрофлору. Як тест-мікроорганізми використовували *Escherichia coli* ATCC 25922 (грамнегативний мікро-організм), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (грампозитивний мікроорганізм). Як діючий компонент використовували пробіотичну культуру, що складає основу препарату «Лактобактерин сухий» (ЗАТ «Біофарма»). Методом двократних серійних розведень в рідкому живільному середовищі визначали мінімальну інгібуючу та мінімальну бактеріостатичну концентрації. Результати дослідження показали, що ефірна олія лаванди має виражену антимікробну дію по відношенню до умовно-патогенних мікроорганізмів за відсутності впливу на пробіотичну культуру лактобактерій при тієїж концентрації препарату, що доводить перспективність використання ефірної олії лаванди паралельно із пробіотикотерапією при лікуванні гінекологічних порушень.

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЦПМ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ДРОЖЖЕПОДОБНЫХ ГРИБОВ ПОЛИЕНОВЫМ АНТИМИКОТИКОМ НИСТАТИНОМ

Артуянц А.Ю.

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины,
г.Харьков

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* занимают значительное место в инфекционной и иммунной патологии человека. В связи с этим создаются коллекции, как различных видов, так и клинических изолятов грибов рода *Candida*. Наиболее эффективным методом долгосрочного хранения этих грибов является криоконсервирование.

В эксперименте использовали двухсуточную культуру клеток дрожжеподобных грибов *Candida albicans* ATCC 885, выращенную на сусло-агаре (8°Б). Исходная концентрация клеток составляла 2×10^7 кл/мл. Для связывания стиролов ЦПМ использовали антимикотик нистатин («Здоровье», Украина). Минимальную ингибирующую концентрацию (Міс) нистатина определяли методом серийных разведений. Чувствительность грибов к антимикотическим препаратам определяли диско-диффузионным методом Кирби-Бауэра. Суспензию клеток замораживали по двум режимам: погружение в жидкий азот (быстрое охлаждение), замораживание образцов при -20°C в течение трех часов с последующим погружением в жидкий азот (медленное охлаждение). Жизнеспособность определяли «чашечным» методом Коха по колониобразованию.

Было установлено, что штамм *C.albicans* устойчив к кетоконазолу, флюконазолу, клотримазолу и чувствителен к амфотерицину В и нистатину.

Міс нистатина составляла 250 ЕД/мл. В экспериментах использовали концентрацию нистатина 200 ЕД/мл. В этой концентрации нистатин не вызывал гибели клеток.

Было установлено, что обратимость связывания стиролов ЦПМ грибов с дополнительным образованием пор как до замораживания, так и после отогрева замороженных образцов, не приводила к дополнительной гибели клеток.

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СТВОЛОВЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК КОРДОВОЙ КРОВИ В ПРЕПАРАТЕ «КРИОЦЕЛЛ-ГЕМОКЛЕТКИ»

Бабийчук Л.В., Любич С.А., Петренко Т.Ф.,
Зубов П.М., Бабийчук Л.А.

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины,
г. Харьков

В последнее время клеточные препараты все активнее используются в терапии целого ряда патологий. Клеточные препараты представляют собой суспензию клеток, которые при введении в организм пациента способны оказывать терапевтический эффект.

Перспективным источником стволовых клеток для применения в медицинской практике является кордовая кровь, содержащая значительное количество гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников. Многолетний опыт и научные разработки ИПКиК НАНУ легли в основу создания препарата стволовых гемопоэтических клеток кордовой крови «Криоцелл-гемоклетки». Клеточный препарат может храниться в замороженном состоянии при -196°C на протяжении длительного времени. Однако процесс криоконсервирования может вызывать глубокие изменения в биологических системах, поэтому большую важность приобретает исследование влияния криоконсервирования не только на структурную целостность клеток, но и на их функциональное состояние. Использование для тестирования жизнеспособности флуоресцентного красителя 7AAD (7-аминоактиномицин D) не дает полной информации о свойствах клеток, поскольку не отражает их функциональное состояние, пролиферативный и дифференцировочный потенциал. Методом, позволяющим определять функциональное состояние гемопоэтических клеток кордовой крови, является изучение колониеобразующей активности в культуре *in vitro*.

При культивировании в среде MethoCult клетки кордовой крови образуют колонии разной морфологии – так называемые колониобразующие единицы (CFU). На основании активности колониобразования и спектра полученных CFU можно судить о функциональном состоянии данных клеток.

Цель исследования заключалась в оценке влияния процесса криоконсервирования на колониобразующую активность клеток кордовой крови, содержащихся в препарате «Криоцелл-гемоклетки». Для определения колониобразующей активности до и после криоконсервирования клетки культивировали в среде MethoCult в концентрации $3 \cdot 10^4$ кл/мл на протяжении 18 суток в условиях температуры 37°C, 5% CO₂, 95% влажности. Подсчет колоний проводили под инвертированным микроскопом ежедневно. На 18 сутки культивирования производился заключительный подсчет. В результате культивирования клетки формировали колонии, имеющие эритроидную (CFU-E и BFU-E), гранулоцитарномакрофагальную (CFU-GM) и смешанную (CFU-GEMM) морфологию. Начало колониобразования отмечалось на 5-7 сутки культивирования. Первыми в культуре появлялись колонии гранулоцитарно-макрофагального типа. Показано, что клетки, полученные из кордовой крови разных доноров, демонстрировали различную активность колониобразования. Общее количество колоний до и после криоконсервирования изменялось незначительно и составляло $228,6 \pm 31,4$ и $247,6 \pm 36,8$ соответственно. Колонии в культурах криоконсервированных клеток по своей морфологии не отличались от нативных клеток, не отмечено существенных различий и в сроках начала колониобразования. Эритроидные колонии BFU-E были преобладающими в культурах как до, так и после криоконсервирования. В культурах, полученных из нативных и криоконсервированных клеток кордовой крови, соотношение колоний разных типов достоверно не отличалось и составляло CFU-E – 5%, BFU-E – 68%, CFU-GM – 19%, CFU-GEMM – 8%.

Таким образом, оценка колониобразования свидетельствует о сохранении функциональной и пролиферативной активности клеток после криоконсервирования. На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что криоконсервирование не оказывает существенного влияния на колониобразующую активность клеток кордовой крови, а примененные при производстве препарата «Криоцеллгемоклетки» технологии выделения и криоконсервирования обеспечивают сохранность и структурно-функциональную полноценность клеток разных субпопуляций кордовой крови, включая стволовые гемопоэтические, что подтверждается образованием

колоний, характерных для гемопозитических стволовых клеток и клеток-предшественников.

ВИВЧЕННЯ РЕПАРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ МАЗІ «ГЛІТАЦИД» НА МОДЕЛІ ІНФІКОВАНИХ ЛІНІЙНИХ РІЗАНИХ РАН У ЩУРІВ

Березняков А.В., Попов С.Б.

Національний фармацевтичний університет, Харків

Першим етапом експерименту став вибір оптимальної концентрації мазі, яка б надавала найбільш ефективну репаративну активність. Використовуючи ранотензіометрію, вивчали моделі інфікованих лінійних ризаних ран у щурів. Інфіковані рани моделювали з використанням штаму *P. aeruginosa* ATCC-27853 у дозі $1,02 \cdot 10^8$ м.т./мл, відповідно LD_{50} – для застосування на шкірі. Експеримент проводили на 80 нелінійних щурах різної статі масою 200-220 г. На вистриженій ділянці спини розміром 6 см^2 під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг, внутріш-ньочеревино) тваринам робили лінійний розріз довжиною 50 мм. На рану на відстані 10 мм один від одного накладали шви й обробляли їх 5%-м спиртовим розчином йоду. Після виходу тварин із наркозу проводили експеримент. В експерименті використовували 8 груп тварин: 1 – контрольна, 7 – експериментальні. Щурам експериментальних груп один раз на добу наносили речовину мазі із різною концентрацією (групи 1-5), з відсутністю екстракту солодки у складі (група 6) та відсутністю інших діючих речовин у складі, крім екстракту солодки концен-трацією 2,5% (група 7), відповідно до своєї групи на ділянку ризаної рани. На 5-ту добу 40 тварин (по 5 із кожної групи) декапітували, вирізали поранені ділянки шкіри і проводили дослідження на міцність зрощення країв ризаної рани. Для цього один край шва закріплювали в штативі, а до іншого прикріплювали затискач із вантажем (колбу з водою). Рівномірно додаючи воду в колбу, визначали об'єм, при якому шов розходився. Решті 40 тваринам ранотензіометрію проводили на 7-му добу аналогічним методом. Репаративну активність визначали за відомою формулою.

Дані експерименту показали, що оптимальною концентрацією екстракту солодки в складі препарату є 2,5%. При збільшенні концентрації не спостерігається збільшення репаративної активності.

Аналіз отриманих результатів показав, що аплікації нової комбінованої мазі з сухим екстрактом солодки підвищують міцність післяопераційного рубця інфікованої рани в середньому на 79,3%.

ВИЖИВАННЯ ЩУРІВ В УМОВАХ ГОСТРОГО СІАЛАДЕНІТУ

Березнякова А.І., Волобуєва О.В.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Розробка та впровадження в практику нових перспективних методів лікування та профілактики гострого сіаладеніту є однією з найважливіших задач в стоматології. Гострий сіаладеніт характеризується набряком, інфільтрацією, гнійним розплавленням та некрозом тканини залози, на місці якого в подальшому утворюється рубець. Останнім часом в комплексну терапію гострого сіаладеніту стоматологи стали включати мексидол, як один із перспективних антиоксидантів і мембранопротекторів із багатогранним механізмом дії. Тому з урахуванням залучення перекисного окиснення ліпідів і пов'язаних із ним структурно-функціональних порушень клітинних мембран у патогенезі великої кількості захворювань, включаючи гострий сіаладеніт можлива сфера застосування мексидолу може бути більш широкою.

Мета роботи – оцінити ефективність мексидолу за впливом на виживання щурів в умовах гострого сіаладеніту.

Гострий сіаладеніт викликали у щурів шляхом введення 0,5мл 0,2% водяної суспензії карагеніну в м'які тканини підщелепної області. В цих умовах мексидол вводили одноразово внутрішньом'язово в лікувальному режимі – за 30хв. до початку експерименту в дозах 50,100,200,300 і 500мг/кг. У всіх контрольних щурів, що не одержували антиоксидант спостерігався значний набряк м'яких тканин підщелепних зон, місцеве та загальне зростання температури, лейкоцитоз, настовбурчення шкірних покривів, відсутність апетиту. З 10 тварин з цієї групи загинуло 2 тварини. При введенні мексидолу в дозах 50,100,200 і 300мг/кг загиблі щурів не спостерігали. Доза 500мг/кг для тварин, масою 180,0-200,0г виявилася не безпечною: різко погіршився стан щурів, вони стали адинамічні, втратили апетит, не доторкалися навіть до води, Експерименти з подальшим збільшенням дози мексидолу, для запобігання загибелі тварин припинили. Результати експериментів показали перспективність і безпечність застосування мексидолу при гострому сіаладеніті. Разом з тим, свідчення про те, чи впливає мексидол, в залежності від дози, на стан щурів та тривалість їх життя, в доступній нам літературі ми не зустріли.

**РІВЕНЬ ЗАЛІЗА У СИРОВАТЦІ КРОВІ В НОРМІ
ТА ПРИ ПОРУШЕННІ ПОРФІРИНОВОГО ОБМІНУ**

Березнякова А.І., Крижна С.І.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Проблема лікування порфірії є вельми складною та потребує різних підходів. Так, застосування біоантиоксидантів (аскорбінова кислота, токоферол) патогенетично обґрунтовано. Однак, вплив на ці процеси коректора енергетичного метаболізму в клітині предукталу не досліджений. Мета роботи – вивчити вплив предукталу на вміст Fe^{2+} в сироватці крові в нормі та при порушенні порфіринового обміну. Експерименти виконано на 38 білих щурах масою 220-250 г. Предуктал вводили тваринам інтраперитонеально 1 мг/кг маси тіла. У першій групі після введення препарату викликали підгостру бензолну інтоксикацію (0,1 мл на 1 кг маси тварини 7 днів). У всіх тварин визначали рівень δ-амінолевулінової кислоти, порфобіліногену. Через 2 та 5 діб у сироватці крові визначали вміст Fe^{2+} за допомогою біохімічного аналізатора. Встановлено, що у тварин контрольної групи вміст Fe^{2+} становить $6,10 \pm 0,08$ мкмоль/л. Через 2 доби після порфірії він дорівнює $5,36 \pm 0,32$ мкмоль/л, знижуючись на 12% ($p < 0,05$). Через 5 діб вміст сироваткового Fe^{2+} становить $5,76 \pm 0,11$ мкмоль/л (на 6% ($p < 0,05$) нижчим за такий в контролі). Отже, при порфірії виникає залізодефіцитний стан пов'язаний із порушенням синтезу гемму внаслідок бензолної інтоксикації, а також із підвищенням використання Fe^{2+} при посиленні еритропоезу на 5-6 добу. Предуктал, введений перед початком бензолного впливу, через 2 доби викликає вірогідне збільшення вмісту Fe^{2+} на 32% ($p < 0,01$) і становить $7,10 \pm 0,32$ мкмоль/л. Аналогічні зміни спостерігаються під дією предукталу й через 5 діб вміст Fe^{2+} дорівнює $7,25 \pm 0,27$ мкмоль/л (на 26% ($p < 0,001$) більше, ніж при порфірії без введення препарату). Регулюючи рівень сироваткового Fe^{2+} за умов порфірії, предуктал не впливає на нього в інтактних тварин. Таким чином, антиангінальний засіб, коректор енергетичного метаболізму в клітині предуктал (1 мг/кг) при одноразовому профілактичному введенні запобігає стресорним порушенням вмісту сироваткового Fe^{2+} . Ймовірно, що зростання рівня сироваткового Fe^{2+} , яке відбувається під впливом предукталу, зумовлено його властивістю регулювати інтенсивність еритропоезу і відповідно фіксацію Fe^{2+} в організмі за умов порушеного гомеостазу.

ХРОМАФФИННЫЕ ОРГАНЫ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Березнякова А.И., Торяник Е.Л.
Національний фармацевтичний університет, г. Харків

В настоящее время перинатальная медицина обогатилась многочисленными данными, раскрывающими материнско-плацентарно-плодные взаимоотношения как при нормальном развитии беременности, так и в случаях отклонения от нормы.

Это стало возможным благодаря применению морфологами, физиологами и акушерами теории системогенеза П.К.Анохина, на основе которой сформировалось понятие «функциональная система мать-плацента-плод». Знание системогенеза плода – необходимое условие для понимания этиологии и патогенеза внутриутробных нарушений.

Морфологически подтверждено, что при патологии эндокринной железы у матери развиваются изменения в одноименной железе плода.

Регуляция функций организма, его приспособление к меняющимся условиям окружающей среды, сохранение постоянства внутренней среды осуществляется комплексом механизмов, включающих в себя нервную и эндокринную системы. Доказана функциональная активность эндокринных желез еще в эмбриональный период онтогенеза. Исследование последовательности и взаимосвязи возрастных изменений в системе эндокринных органов – одна из первоочередных задач.

В литературе имеются единичные работы, посвященные изучению влияния изменяющихся условий внешней среды на развитие и строение органов хромаффинной системы. Недостаточно изучены процессы, которые развиваются в органах и системах плода в ответ на изменение гормонального статуса матери.

Таким образом, исследования становления отдельных звеньев хромаффинной системы плода в норме и под влиянием экспериментальной патологии матери представляются актуальными.

Настоящее исследование предпринято с целью выявить коррелятивные взаимоотношения между некоторыми хромаффинными органами в период антенатального онтогенеза.

S-ЗАМІЩЕНІ 3-R-6-ТІО-6,7-ДИГІДРО-2H-[1,2,4]ТРИАЗИНО-[2,3-с]-ХІНАЗОЛІН-2-ОНИ – ПЕРСПЕКТИВНІ КАРДІОПРОТЕКТОРИ

Берест Г.Г., Носуленко І.С., Беленічев І.Ф., Синяк Р.С., Рак І.Є.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одна з основних причин інвалідизації і смертності серед працездатного населення в структурі серцево-судинних захворювань. Основним патофізіологічним

механізмом ІХС є порушення рівноваги між рівнем коронарного кровотоку і потребою міокарду в кисні внаслідок атеросклерозного процесу в коронарних артеріях.

До фармакологічних агентів, поліпшуючих метаболізм міокарду у момент ішемії і в після ішемічний період на рівні клітини та позитивно впливають на гемодінаміку, відносяться кардіопротектори. До кардіопротекторів відносять засоби, ефект яких обумовлений як місцевою (стабілізація мембран, вплив на обмін речовин в кардіоміоцитах, сосудо-розширючий ефект), так і центральною (регуляція судинного тонуусу через ЦНС) дії.

Серед них знаходять застосування селективні блокатори кальцієвих каналів, β -адреноблокатори, інгібітори Na^+/H^+ -каналів, антиоксидантні, анаболічні та антиаритмічні засоби, препарати впливаючі на енергетичні процеси, антигіпертензивні засоби різноманітного механізму дії (діуретики, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II, антагоністи ендотеліну), змінюючі реологічні властивості крові (інгібітори агрегації тромбоцитів, антикоагулянти) тощо.

Важливо відмітити, експериментальні і клінічні дослідження останніх років показали, що ефективними при лікуванні ІБС виявилися інгібітори ліполізу, мембранної карнітин-пальмітол-трансферази, неселективні інгібітори β -окислення жирних кислот, антагоністи опіатних рецепторів та тощо. Саме тому, пошук речовин з кардіопротекторними властивостями серед нових невідомих класів сполук, які б позитивно впливали на метаболізм міокарду у момент ішемії і в після ішемічний період на рівні клітини та проявили захистну дію на міокард, є пріоритетним завданням сучасної фармакології.

Оцінку кардіопротекторної дії S-заміщених 3-R-6-тіо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-c]хіназолін-2-онів (МТБ-32, 41, 43, 44, 52, 54, 72) та нікардипіну на міокарді в умовах гострої ішемії було проведено на щурах лінії Вістар вагою 220-240 г, одержаних із віварію Інститута фармакології і токсикології АМН України. Інфаркт міокарду моделювали введенням пітуїтрину у дозі 1 Од/кг внутрішньочеревинно, вранці (до 8 години), через 20 хв ізадрину – 100 мг/кг – підшкірно. Через 6 годин ін'єкція ізадрину повторювалась, а через 24 години вводили обидва препарати.

Досліджувані сполуки і нікардипін вводили внутрішньошлунково у дозі 10 мг/кг, за допомогою металевого зонду, за 30 хв до введення пітуїтрину. Через 60 хв після останньої ін'єкції ізадрину тварин наркотизували етамінал-натрієм (40 мг/кг), реєструвалася ЕКГ шляхом накладення на кінцівці голчатих електродів по загальноприйнятій схемі в стандартних відведеннях. Як електрокардіографічний критерій ефективності протиішемічної дії препарату використовувався метод

ЕКГ-картування із розрахунком показників сумарного ступеня зсуву сегменту ST щодо ізолінії ($\Sigma_{\Delta}ST$).

Коронарогенно-метаболична модель у щурів спричиняла типові для інфарту міокарду зміни ЕКГ. Так, одразу ж після моделювання патології у 100% випадків відмічався підйом сегменту ST над ізолінією та формування монофазної кривої, яка є ознакою ішемії міокарду. Так, на момент спостереження відмічалось підвищення інтервалу ST над ізолінією на 145%.

При внутрішньошлунковому введенні нікардипіну амплітуда інтервалу ST залишалась вищою відносно початкового рівня на 73 %, тоді як при призначенні досліджуваних сполук даний показник був кращий (МТБ-44) або знаходився на рівні (МТБ-32, 72) препарату порівняння – нікардипіну. На термін спостереження при введенні МТБ-44 амплітуда інтервалу ST залишалась вищою початково рівня на 55%. Тобто, за здатністю зменшувати ступінь ішемії міокарду сполука МТБ-44 значно перевищує референс-препарат.

Таким чином, проведений фармакологічний скринінг показав, що най-більш ефективною групою кардіопротекторів серед зазначених похідних виявилися 6- $\{[\omega$ -(діалкіламіно(гетерил)алкіл]тіо $\}$ -3-R-2H-[1,2,4]три-ази-но[2,3-с]хіназолін-2-они. Дослідження в даному напрямку проводяться і надалі.

ВПЛИВ ПОХІДНИХ 4-К-5-К₁-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ НА ВИДІЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК

Білай І.М., Пругло Є.С., Михайлюк Є.О., Щербина Р.О.,
Парченко В.В., Каплаушенко А.Г., Гоцуля А.С.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Ще в XVI столітті стало відомо, що органічні сполуки ртуті володіють сечогінними властивостями, але у хворих як діуретики їх стали застосовувати з 1920 р. В даний час в лікуванні артеріальної гіпертензії застосовуються декілька груп діуретиків: тіазидні (гідрохлортіазид, хлорталідон, езідрекс), петльові діуретики (фуросемід, піретанід і етакринова кислота) і калійсберегаючі діуретики (тріамтерен і амілорид).

Не дивлячись на свою ефективність, діуретики можуть привести до досить серйозних проблем. Це пов'язано з тим, що при виведенні з організму нирками зайвої рідини, разом з нею зазвичай виводяться і солі, але на жаль далеко не в тому ж співвідношенні, що характерно для міжклітинної рідини. Можуть розвиватися аритмії, м'язові судоми,

порушення зору, лихоманка, шкірний висип, втрата апетиту, нудота, блювота і так далі. Тому, пошук нових засобів серед цієї фармакологічної групи лікарських засобів є актуальною проблемою фармації і медицини.

Метою нашого дослідження був пошук нових високоефективних і не токсичних діуретиків серед похідних 1,2,4-тріазолу.

Таким чином, для досягнення поставленого завдання моделювалася гіперліпідемія у щурів лінії Вістар по методу Yousufzai&-Siddiqi, шляхом внутрішньочеревного введення атерогенної суміші (холестерин 40мг/кг і ергокальциферол 350 000 Од/кг в розчині соняшникової олії) впродовж 5 днів. Досліджувані похідні 1,2,4-тріазолу вводилися за годину після введення атерогенної суміші. На п'яту добу речовини вводилися з водним навантаженням 5 мл на 100 г ваги тварини і визначали спонтанний і водний діурез. В якості засобу порівняння був використаний фуросемід і гіпотіазид.

За результатами дослідження встановлено, що всі досліджувані речовини не однозначно проявляли діуретичну активність. Були такі, які проявляли антидіуретичну реакцію. Були відмічені закономірності щодо хімічної структури і діуретичної дії похідних 1,2,4-тріазолу. Дослідження даної групи хімічних сполук продовжується.

ЗОВНІШНЯ ТЕРАПІЯ УСКЛАДНЕНИХ ДЕРМАТОЗІВ

Болотна Л.А., Сідельник В.М., Саріан О.І.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків

Бактерійні, грибкові або змішані інфекції, що нерідко ускладнюють перебіг запальних дерматозів, створюють значні труднощі в діагностиці, мають тяжкий характер, схильні до рецидивування і торпідні до етіотропної терапії. Вторинному інфікуванню сприяють порушення структури рогового шару і водно-ліпідної мантії епідермісу, що визначають сухість або мацерацію шкіри і, відповідно, більш легке проникнення інфекційних агентів в епідерміс, а також нераціональне застосування антибіотиків, глюкокортикостероїдів (ГКС) і т.д. Патогенез ускладнених форм дерматозів алергічного генезу тісно пов'язаний із станом імунної системи організму, що обумовлює можливість інфікування шкіри патогенною або активацію умовно-патогенної мікрофлори.

При ускладнених запальних дерматозах є обґрунтованим використання топічних ГКС в поєднанні з антибактеріальними та/або протигрибковими засобами. Виправдане призначення комбінованих

препаратів і при інфекціях шкіри бактерійної та грибової етіології (мікоз стоп, кандидоз складок, імпетиго і т.д.), що супроводжуються гострими запальними явищами, свербіжем. Одним з нових комбінованих ГКС є Імакорт крем (Spirig Pharma Ltd., Швейцарія). Препарат поєднує протизапальний, протисвербіжний, протиалергічний ефект негалогенованого ГКС преднізолон ацетату з широкою антисептичною дією гексамідина діізетіонату і протигрибовою дією клотримазолу. Наш досвід використання крему Імакорт у 40 хворих з ускладненим перебігом atopічного дерматиту, алергічного контактного дерматиту, мікозу стоп, кандидозу шкіри свідчить про високу ефективність препарату в якості стартової терапії дерматозів.

Вже на 2-3-й дні лікування в осередках ураження зменшилися сверблячка, еритема і набряклість шкіри, почали розрішуватися пустульозні елементи. На 5-7-й дні в осередках значно зменшилися інфільтрація, гіперемія, зникли гнійнички. В подальшому після ідентифікації збудника зовнішня терапія продовжена дво- чи монокомпонентними препаратами. Важливо відзначити, що використання комбінованого препарату Імакорт дозволило не призначати хворим системну антибактеріальну або антимікотичну терапію, що виключає ризик розвитку можливих побічних ефектів.

ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РАСТИТЕЛЬНЫХ СБОРОВ С ТРАВой КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО

Бышенко В.В., Крутченко О.Ю., Самура Б.А.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

На протяжении длительного времени ведутся интенсивные поиски новых биологически активных веществ, для улучшения функции механизмов регулирующих водно-натриевый баланс при патологических состояниях и деятельности почек.

Поиск веществ для фармакологической коррекции функции почек является важной проблемой экспериментальной фармакологии.

Комплексное влияние на деятельность почек оказывают растительные сборы, которые уменьшают нежелательные побочные реакции, потенцируют диурез, дают возможность их применять для лечения заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы.

Целью работы было исследование диуретической активности растительных сборов с травой клевера лугового и изучение некоторых сторон механизма диуретической активности в экспериментах на животных.

Исследование диуретической активности растительных сборов проведено на белых крысах-самцах массой 160-175 г по методу Е.Б. Берхина.

Количество электролитов в моче определяли с помощью метода пламенной фотометрии с использованием пламенного фотометра ПАЖ-2. В качестве эталонных препаратов сравнения были использованы гипотиазид и настой из травы хвоща полевого (1:10), которые готовили по методике, описанной в государственной фармакопее.

Среди растительных сборов с травой клевера лугового наиболее активным оказался настой сбора № 2, который через 2 часа увеличивал диурез на 84% ($p < 0,05$), а через 4 часа – на 115% ($p < 0,01$). Замена в сборе № 2 травы хвоща полевого и рылец кукурузы обыкновенной, на цветки и листья липы сердцевидной и черной смородины (сбор № 1) привело к уменьшению количества выделенной мочи, за 2 часа с 75% ($p < 0,05$), до 38,1% ($p < 0,05$), а за 4 часа – с 108,2% ($p < 0,01$), до 53,2% ($p < 0,05$).

Шестикомпонентный сбор № 9, в состав которого были включены трава клевера лугового, цветки та плоды боярышника однопестичного, трава барвинка малого, трава хвоща полевого, трава спорыша обыкновенного и трава собачьей крапивы пятилопастной, вызывает повышение выделения количества мочи на 62,5%.

Замена в сборе № 9 плодов боярышника однопестичного, цветов календулы лекарственной и травы спорыша обыкновенного (сбор № 10) вызывало повышение выделительной функции почек у крыс на 52,7% в сравнении с контролем. Введение в сбор № 11 листьев лекарственной мяты и травы барвинка малого (сбор № 10) привело к увеличению диуреза на 53,4%.

Под влиянием гипотиазида количество выделенной мочи крысами увеличивалось через 2 часа на 35,7% ($p < 0,05$), а через 4 часа – на 73,4% ($p < 0,05$). Настой из травы хвоща полевого увеличивал мочевыделение через 2 часа на 35,7% ($p < 0,05$), а через 4 часа – на 63,8% ($p < 0,05$).

Таким образом, с водной нагрузкой настой из сбора № 2 с травой клевера лугового по диуретической активности превосходит гипотиазид в 1,42 раза, а настой травы хвоща полевого – в 1,86 раза. Преимуществом сбора № 2 является способность в 7,2 раза меньше выводить калий в сравнении с гипотиазидом и в 2,7 раза меньше в сравнении с настоем травы хвоща полевого.

АНТИЭКССУДАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ РАСТИТЕЛЬНЫХ СБОРОВ С СОЦВЕТИЯМИ НОГОТКОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ

Бышенко В.В., Самура Б.А., Кириченко А.А.
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Важной проблемой современной фармакологии является создание новых, менее токсичных и безопасных нестероидных противовоспалительных средств. Поиск новых противовоспалительных средств, проводится среди впервые синтезированных органических веществ и средств растительного происхождения.

Целью исследования было изучение антиэкссудативной активности настоев из растительных сборов с соцветиями ноготков лекарственных.

Исследования были проведены на модели острого воспалительного экспериментального отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапку крысы 0,1 мл 1% раствора каррагинина. Настои из сборов с соцветиями ноготков лекарственных вводили белым крысам линии Вистар внутрижелудочно в дозе 1 мл на 100 г массы тела крыс с помощью зонда за 30 минут до введения флогогенного агента.

Установлено, что настой из растительного сбора № 4 с соцветиями ноготков лекарственных угнетает развитие отека лапки у крыс на 43,5% ($p < 0,05$), проявляя антиэкссудативное действие. Замена в сборе № 4 травы репейника обыкновенного и травы хвоща полевого на столбики с рыльцами кукурузы обыкновенной (сбор № 5), траву пустырника сердечного (сбор № 3), листья расторопши пятнистой и цветки ромашки лекарственной (сбор № 2) приводит к уменьшению антиэкссудативной активности с 43,5% до 28,2% ($p < 0,05$).

Настой № 1, в состав которого входят соцветия ноготков лекарственных, трава крапивы двудомной, столбики с рыльцами кукурузы обыкновенной, солома овса посевного, трава пастушьей сумки, листья винограда культурного и листья черной смородины, задерживает развитие экспериментального отека лапки у белых крыс на 29,5% ($p < 0,05$).

Можно предположить, что антиэкссудативное действие настоя № 4 с соцветиями ноготков лекарственных связано с угнетением биосинтеза простагландинов ПГЕ₂ в плазме крови у белых крыс.

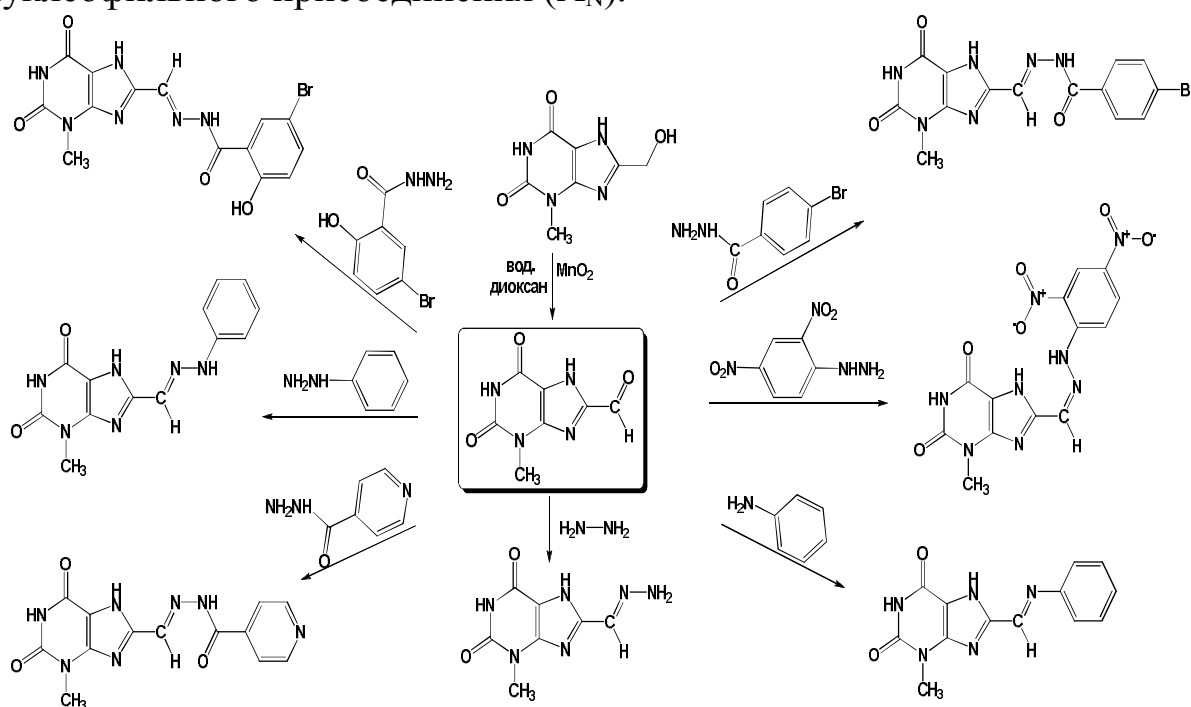
Таким образом, настой из растительного сбора № 4 с соцветиями ноготков лекарственных обладает антиэкссудативной активностью и может быть рекомендован для дальнейшего исследования противовоспалительных свойств и внедрения в медицинскую практику нового нестероидного противовоспалительного препарата растительного происхождения.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕТИЛ-2,6-ДИОКСО-2,3,6,7- ТЕТРАГИДРО-1Н-ПУРИН-8-КАРБАЛЬДЕГИДА

Васильев Д.А., Прийменко А.О., Казунин М.С.,
Прийменко Б.А., Самура Б.А., Таран А.В.

Интерес к химии пурина и их конденсированных производных объясняется тем, что большое количество соединений в этом ряду имеют очень широкий спектр биологической активности.

Продолжая поиск новых, ранее не описанных в литературе потенциальных биологически активных веществ в ряду производных пуриндиона-2,6, нами был осуществлен синтез 3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-карбальдегида путем окисления 8-(гидрокси-метил)-3-метил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-диона диоксидом марганца в среде водного диоксана. При нагревании последнего с гидразином и его ароматическими производными в среде уксусной кислоты были получены гидразоны и проведено изучение реакции нуклеофильного присоединения (A_N).



Синтезированные соединения проходят тестирование на различные виды биологической активности.

Строение синтезированных соединений установлено с помощью ИК-, ПМР- спектроскопии и масс-спектрометрии.

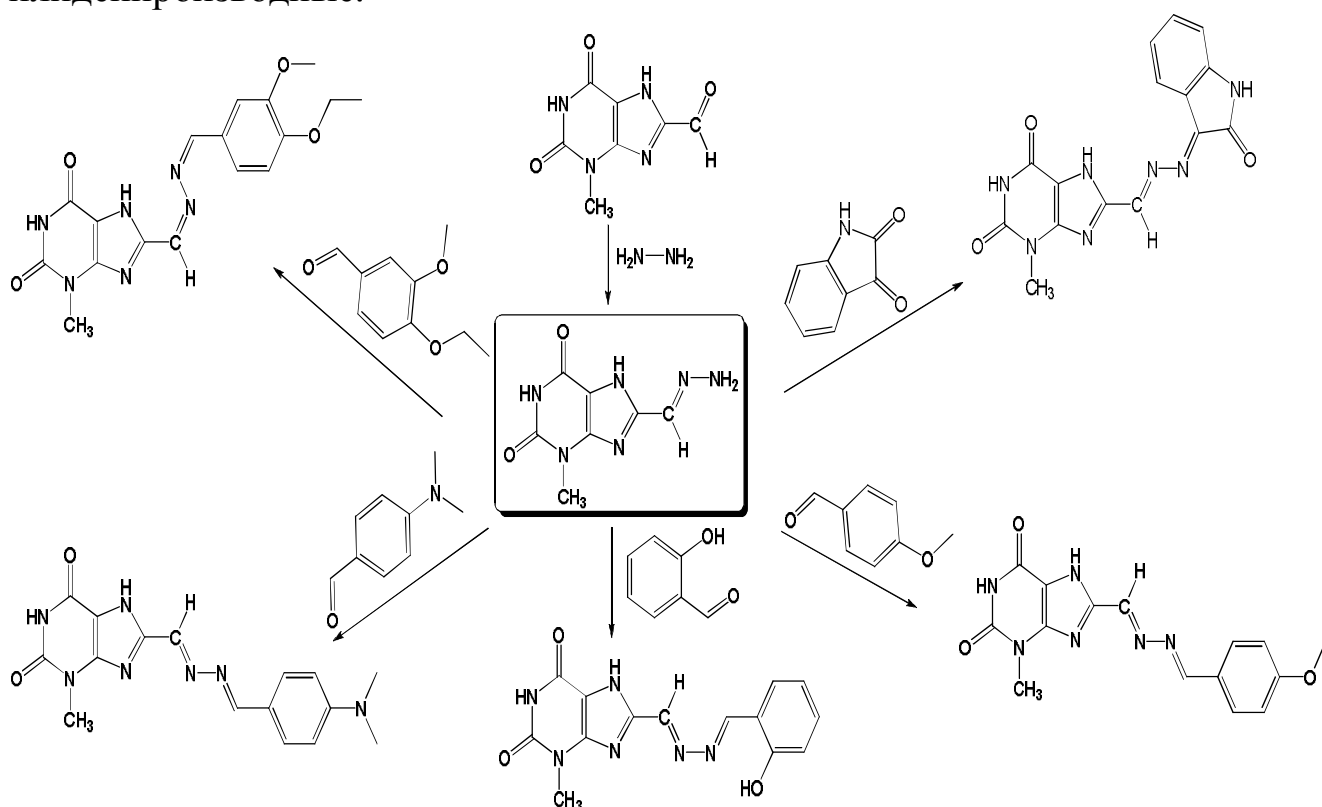
СИНТЕЗ ИЛИДЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ (E)-8-(ГИДРАЗОНОМЕТИЛ)-3-МЕТИЛ-1H-ПУРИН-2,6(3H,7H)-ДИОНА

Васильев Д.А., Прийменко А.О., Казунин М.С.,
Прийменко Б.А., Самура Б.А., Таран А.В.

Запорожский государственный медицинский университет,
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Высокая и разносторонняя биологическая активность пурина и его 2,6-диоксопроизводных привлекают к себе пристальное внимание химиков и биологов. Интерес к химии пурина обусловлен тем, что он выступает структурным фрагментом ряда природных биорегуляторов и синтетических лекарственных препаратов.

Нами был осуществлен синтез (E)-8-(гидразонометил)-3-метил-1H-пурин-2,6-(3H,7H)-диона путем взаимодействия 3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-карбальдегида с избытком гидразина. При нагревании (E)-8-(гидразонометил)-3-метил-1H-пурин-2,6-(3H,7H)-диона с ароматическими и гетероциклическими альдегидами в среде водного диоксана были получены соответствующие илиденпроизводные.



Строение синтезированных соединений установлено с помощью элементного анализа, ИК-, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

**МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ КАРДІОТОКСИЧНОЇ ДІЇ
ПРОТИПУХЛИННОГО АНТИБІОТИКА ДОКСОРУБЦІНА ЗА
ДОПОМОГОЮ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ**

Ветрова К.В., Сахарова Т.С.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Для вивчення можливостей корекції кардіотоксичної дії протипухлинного антибіотика доксорубіцина було проведено дослідження впливу глюкозаміну гідрохлориду на перебіг доксорубіцинової кардіоміопатії у білих щурів. Пластичну недостатність міокарду викликали однократним внутрішньоочеревинним введенням доксорубіцина у дозі 20 мг/кг маси тіла тварини. Глюкозамін гідрохлорид (ГА г/х) вводили за 1 годину до ін'єкції доксорубіцина, а потім щоденно одноразово внутрішньошлунково протягом 20 днів. Критеріями ефективності ГА г/х в даному експерименті були виживаність тварин, динаміка маси тіла, рівень продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), які реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) і активність аспартатамінотранс-ферази (АсАТ) у сироватці крові.

Аналіз досліджуваних показників засвідчив прогресування дистрофічних змін в організмі щурів, обумовлених доксорубіцином. Проявами загальної інтоксикації виступали висока летальність нелікованих тварин та значна втрата маси тіла вже на шосту добу експерименту. Про розвиток пластичної недостатності серцевого м'язу свідчив рівень ТБК-АП в тканині міокарду та активність АсАТ у сироватці крові тварин, які були вірогідно вищими, ніж у інтактних тварин.

Це підтверджує прооксидантний ефект доксорубіцину, який реалізується у ході його окисної біотрансформації. При лікувальному застосуванні ГА г/х спостерігалася виражена тенденція до нормалізації стану тварин. У групі щурів, які отримували ГА г/х на тлі патології, загинуло лише 25% тварин. Маса тіла тварин, що вижили, на 20-у добу дослідження порівнювалась з такою у інтактної групи. Спостерігалися позитивні зміни біохімічних показників: зниження вмісту ТБК-АП в тканині міокарду та активності АсАТ у сироватці крові у порівнянні з групою нелікованих тварин, що свідчить про значні протекторні властивості ГА г/х, які нівелюють цитотоксичність доксорубіцина.

Таким чином, дані, отримані в ході нашого дослідження, дозволяють розглядати ГА г/х як потенційний лікарський засіб для корекції токсичних ефектів протипухлинних антибіотиків, зокрема доксорубіцину, та виступають підґрунтям для подальшого вивчення ГА г/х як ад'ювантного засобу при проведенні протипухлинної хіміотерапії.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ДОПОМОГА ХВОРИМ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Власенко І.О., Давтян Л.Л., Коритнюк Р.С., Торхова Т.В.,

Руденко В.В., Дроздова А.О., Оліфірова Т.Ф.
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, м.Київ

Згідно з міжнародними стандартами належної аптечної практики (GPP) фармацевтичний працівник - помічник (порадник, консультант) для людей в їх турботі про здоров'я і ключова фігура в забезпеченні спожи-вача лікарськими засобами та виробами медичного призначення.

Цукровий діабет (ЦД) швидко перетворюється на "епідемію ХХІ століття". Вже 5,9% всього дрослого населення земної кулі уражені ЦД.

В Україні зареєстровано більше 1 мільйону пацієнтів с ЦД.

Соціальне положення дозволяє фармацевтичним працівникам надавати поради в галузі допомоги хворим на ЦД. Базова освіта і безперервне професійне навчання дозволяє провізорам надавати консультації щодо раціонального застосування лікарських засобів, тощо. Крім того, вони повинні брати участь на всіх трьох етапах профілактики ЦД та його ускладнень.

Роль провізорів і фармацевтів в первинній профілактиці ЦД полягає в:

- пропаганді й порадах по здоровому способу життя;
- участі в акціях й освітніх програмах, направлених на зниження чинників ризику, наприклад, таких, як ожиріння, тютюнопаління та інш.

Вторинна профілактика ЦД направлена на:

- участь в громадських інформаційних акціях (компанії, виставки, спеціальні акції в аптеках), спрямованих на поліпшення свідомого відношення населення до ЦД й знання його симптомів. Це позначиться на більш ранній діагностиці нових випадків ЦД й негайному початку лікування;

- участь в національних й регіональних акціях скринінгу, наприклад, на виявлення осіб з чинниками ризику ЦД для ранньої діагностики захворювання й своєчасного початку лікування;

- скринінг осіб з підвищеним ризиком гіперглікемії й направлення людей з виявленою гіперглікемією до лікаря.

Третинна профілактика (ускладнень) включає їх залучення фармацевтичних працівників до роботи в команді діабетологічної допомоги, навчання хворих на ЦД й членів їх сімей в направленнях:

- самоконтроль; медикаментозна терапія; корекція дієти; догляд за стопами; розуміння важливості періодичного контролю хворих на ЦД;
- негайне повідомлення хворим спеціалізованого лікаря щодо проблем (ускладнень).

Аптечний працівник регулярно контактує з пацієнтами на ЦД, ш тому має можливість реєструвати поліпшення самопочуття, міру

співпраці хворого і розуміння ним важливості лікування, дієти, догляду за стопами, фізичної активності.

Відпускаючи ліки, фармацевтичний спеціаліст повинен вказати, як їх застосовувати, і переконатися в тому, що хворий уявляє собі основні їх ефекти, дозування, способи застосування та побічні дії.

Провізори (фармацевти) повинні інтегрувати свої дії з існуючими місцевими, регіональними і національними програмами і співпрацювати з місцевою командою діабетологів, суспільством хворих діабетом, а також з усіма іншими партнерами і організаціями, працюючими в цій галузі. В зв'язку з цим, доцільно інформувати населення щодо існування громад-ських діабетичних організацій, шкіл навчання пацієнтів самоконтролю та телефонів «гарячих ліній» щодо питань пов'язаних з ЦД.

Спеціалісти як з вищою, так і з середньою освітою повинні відповідати за підтримку сучасного рівня своїх знань і навичок щодо ЦД і заохочуватися в післядипломному навчанні в цій області. В результаті навчання провізор (фармацевт) повинен знати:

- епідеміологічні аспекти захворювання, його симптоматику, сучасні принципи лікування, ускладнення, індивідуальні і соціальні наслідки;
- важливість ранньої діагностики захворювання, способи виявлення і допомоги особам з високим ризиком ЦД;
- чинники ризиків розвитку ускладнень і способи їх профілактики;
- важливість правильного лікування як фармакологічними, так і нефармакологічними засобами (застосування відповідної дієти, фізичні вправи, обробки стоп, тощо).
- важливість регулярного самоконтролю і визначення рівня глюкози в крові;
- важливість навчання для хворих на ЦД;
- коли і куди направляти хворих на ЦД: до фахівців медиків, діабетич-них громадських об'єднань, шкіл самоконтролю;
- як практично проводити вимірювання тиску тонометрами та визначення глюкози в крові на сучасних приладах(глюкометрах).

Таким чином, якщо фармацевтичні спеціалісти мають знання щодо фармацевтичної опіки при захворюванні на цукровий діабет, то це робить їх партнерами в наданні спеціалізованої медикаментозної і профілактичної допомоги цій категорії хворих. А грамотна професійна консультація, що задовольняє пацієнта, підвищує привабливість професії, позитивний імідж аптеки та рівень аптечного продажу.

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ СІАЛАДЕНІТІ

Волобуєва О.В., Березнякова А.І.

Метою даної роботи було виявлення особливостей порушень стану мікроциркуляції (МЦ) при гострому сіаладеніті, а також вивчення її змін при лікуванні препаратом з антиоксидантними й антигіпоксичними властивостями. Досліди виконані на 40 нелінійних щурах самцях масою (180 ± 20)г. Гострий сіаладеніт викликали шляхом введення 0,2мл 0,2% водяної суспензії карагеніну в тканини біля слинних залоз. Дослідна група тварин отримувала внутрішньочеревино мексидол в дозі 100 мг/кг. Стан МЦ оцінювали за даними мікрофотографування периферійного судин-ного русла з подальшою кількісною оцінкою мікрофотографій за системою критеріїв Л. Т. Малої.

При гострому сіаладеніті слизової оболонки ротової порожнини спостерігалися морфологічні зміни: нерівномірність калібру судин, звитість венул, венулярні сакуляції, сіткоподібна структура; функціональні порушення: зменшення співвідношення діаметрів артеріол і відповідних венул, яке доходило до 1 : 3, 1 : 5, зміна кількості функціонуючих капілярів, функціонуючі артеріоло-венулярні анастомози. Внутрішньосудинні зміни проявлялися агрегацією еритроцитів і складжфеноменом у різних відділах мікроциркуляторного русла; КП дорівнював ($8,7 \pm 0,1$) бала (в нормі – ($2,89 \pm 0,04$)); ПА був підвищений порівняно з інтактними тваринами – ($9,54 \pm 0,30$) і дорівнював ($15,63 \pm 0,30$) бала. При дослідженні транскапілярного обміну виявилось підвищення ПКК для води на 24 %, для білка – на 132 %. При лікуванні мексидолом у дослідній групі щурів спостерігалось значне поліпшення стану МЦ: КП знизився до ($5,2 \pm 0,4$) бала, насамперед, через зменшення агрегації еритроцитів, складжфеномену в різних відділах мікроциркуляторного русла, збільшення кількості функціонуючих капілярів; ПА знизився за рахунок збільшення кількості еритроцитів у неагрегованому стані та став дорівнювати ($10,37 \pm 0,20$). Спостерігалось незначне зниження ПКК для води і значне (на 66 %) – для білка. Таким чином, мексидол позитивно впливає на мікроциркуляцію при гострому сіаладеніті, що приводить до скорочення термінів запального процесу.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ И ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТ

Воронин С.Н., Воронина Ю.В.

Национальный фармацевтический университет, г.Харьков

Воспаление является основным патогенетическим компонентом большинства заболеваний различной этиологии и одной из наиболее важных проблем общей патологии и клиники, а проблема его фармакологической коррекции, как и ранее, остается актуальной и до конца нерешенной проблемой современной медицины.

Целью настоящей работы было изучение антиэкссудативной активности производных хинолин-2-карбоновой и дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты при пероральном их применении. В эксперименте использовано 45 нелинейных белых крыс массой 200-220 г. Антиэкссудативное действие изучали на модели острого воспалительного отека задней конечности белых крыс, вызванного каррагенином. Исследуемые соединения и референс-препарат диклофенак натрия животные получали перорально за 1 час до инъекции каррагенина в дозе 8 мг/кг. Развитие отека регистрировали в «пиковый» момент каррагенинового воспаления – через 3 часа от начала эксперимента. Все манипуляции на животных проводили согласно Международным принципам Европейской конвенции о защите позвоночных животных. Установлено, что в «пиковый» момент воспаления в контрольной группе животных объем воспаленной конечности превышает исходные значения в 1,8-2,1 раза.

Результаты исследований свидетельствуют о выраженном ингибировании экссудативных проявлений в очаге каррагенинового воспаления хинокарба – производного хинолин-2-карбоновой кислоты и алкилкарба – представителя алкиламидов дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, противовоспалительная активность которых по отношению к контрольной группе животных составила 33% и 38% соответственно. Референс-препарат ингибировал экспериментальный отек на 42%.

Таким образом, проведенные исследования по изучению противовоспалительной активности производных хинолин-2-карбоновой и дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты свидетельствуют об умеренном ингибировании экссудативных проявлений в очаге каррагенинового воспаления белых крыс.

ВПЛИВ ІНОКСАРИЛУ НА ЕНЕРГЕТИЧНИЙ ОБМІН У СЕРЦЕВОМУ М'ЯЗІ ЩУРІВ ПРИ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА

Гаман Д.В., Кононенко Н.М., Алтухов О.О., Колісник С.В.

Національний фармацевтичний університет, м.Харків

Метою даного дослідження було вивчення змін енергетичного обміну при гострому інфаркті міокарда у щурів та дослідження

кардіопротекторних властивостей нового похідного α -ариламід- α -(2-оксоіндолініліден-3)- оцтової кислоти, з умовною назвою «Іноксарил».

Матеріали та методи: досліди були проведені на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 200 ± 20 г. Тварин було розподілено на чотири групи. Перша – інтактні щури; друга група – тварини з інфарктом міокарда без лікування (контроль), третя група – щури з інфарктом міокарда, яким відразу після моделювання інфаркту міокарда вводили іноксарил в дозі 13,9 мг/кг; четверта – тварини з інфарктом, які отримували препарат порівняння – мексидол в дозі 100мг/кг. Інфаркт міокарда відтворювали шляхом внутрішньо-м'язового введення кардіонекрозогенної дози адреналіну (1 мг/кг).

Вміст макроергів у серцевому м'язі (у мкмоль/г сухої ваги) визначали за методом Лампрехта і Тротшольда. Вміст молочної кислоти - кінцевого продукту гліколізу і глікогенолізу – визначали за методом Хохорста. Даний метод полягає в тому, що в присутності лактатдегідрогенази молочна кислота переходить в піровиноградну, причому зв'язування пірувату гідразин-гліциновим буфером, який утворюється під час реакції, сприяє повному окисненню лактату. Утворення відновленої форми НАД, еквімолярне кількості окисленого лактату, реєстрували спектрофотометричним методом при довжині хвилі 340 нм. Вміст піровиноградної кислоти (ПВК) визначали фотоелектроколориметричним методом. ПВК при взаємодії з 2,4-динітрофеніл-гідразином у лужному середовищі утворює 2,4-динітрофенілгідразон ПВК, який має жовтооранжевий колір.

Результати та їх обговорення: встановлено, що у щурів інфарктом міокарда маса зони некрозу складала $29,8 \pm 2,0\%$ від маси всього серця. Загальна смертність серед цих тварин дорівнювала $60,0 \pm 1,7\%$, при чому найбільше щурів ($45,0 \pm 1,5\%$) загинули протягом першої години після моделювання інфаркту. Введення іноксарилу у 2,2 рази зменшувало смертність від інфаркту міокарда і у 2,4 рази – його величину. Мексидол зменшував зону інфаркту на 20%, однак, на загибель щурів це практично не вплинуло.

При дослідженні макроергів у серцевому м'язі контрольних тварин через 3 год. була відзначена глибока деградація (майже в 3 рази) кожного з них в порівнянні з інтактними щурами та різке зниження загального нуклеотидного пулу. Сума аденінових нуклеотидів при гострому інфаркті становила $1,8 \pm 0,4$ проти $5,7 \pm 0,6$ у інтактних щурів, тобто зменшувалася в 3,2 рази.

Після введення іноксарила кількість макроергів наближалась до відповідного показника інтактних тварин.

Під дією мексидолу зниження вмісту АТФ та АМФ було відповідно на 22-25% меншим, ніж у контролі. Рівень АДФ не змінювався, мабуть тому, що він є головним джерелом ресинтезу АТФ і АМФ. Загальний пул нуклеотидів при введенні мексидолу був вищим, ніж у контролі у 1,8 рази.

При інфаркті міокарда спостерігалось значне підвищення рівня лактату у серці. Дослідження метаболітів та ферментів гліколізу у процесі ішемії показало, що акумуляція лактату є суттєвим фактором гальмування гліколізу.

Встановлено, що у щурів з гострим інфарктом міокарда вміст лактату у серцевому м'язі підвищився у 2,4 рази в порівнянні з рівнем у інтактних тварин. Досліджувана сполука викликала у цьому випадку антигіпоксичний ефект, знижуючи вміст лактату в 2,7 рази.

Оскільки іноксарил знижував вміст лактату у ішемізованому серці до рівня інтактних тварин, можна припустити, що при цьому ліквідувався фактор гальмування гліколізу – альтернативного джерела енергії при ішемії.

Співвідношення лактат-піруват було підвищене у щурів з інфарктом міокарда у порівнянні з інтактними тваринами в середньому у 1,8 рази та знижувалося до норми під дією іноксарила.

Таким чином, іноксарил здатний збільшувати швидкість утилізації енергії макроергічного зв'язку міокардіальними клітинами, не викликаючи виснаження запасів макроергів. Це приводить до покращення енергетичного обміну в міокарді, зменшення величини зони інфаркту і загальної смертності тварин.

ПОТЕНЦИАЛ ЗДОРОВ'Я МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩІ

Голдовский Б.М., Баранник С.В, Поталов С.А., Бурлай В.З.
Запорожская медицинская академия последипломного образования,
Запорожская городская клиническая больница экстренной и скорой
медицинской помощи, г. Запорожье.

На станции скорой медицинской помощи (СМП) г. Запорожья трудятся 1054 медицинских работников. Доля мужчин составляет 43 %, женщин – 67 %. Более половины работников старше 40 лет.

При анализе заболеваемости медицинских работников г.Запорожья выяснилось, что медицинский персонал станции СМП занимает одно из первых мест по количеству дней временной нетрудоспособности. Средняя длительность пребывания на больничном листе составила 13,9 дней в 2009 г. и 14,5 дней в 2010 г. Структура заболеваемости

работников СМП и медицинских работников города за 2010 г. представлена в таблице.

	Удельный вес, %		Средняя длительность,	
	СМП	город	СМП	Город
Болезни органов дыхания	37,99	33,46	8,6	8,1
Травмы	7,73	6,05	25,5	24,5
Болезни костно-мышечной системы	6,61	5,17	17,4	16,3
Болезни системы пищеварения	11,26	9,78	16,2	14,5
Болезни мочеполовой системы	4,56	4,1	18,6	15,4
Болезни мочеполовой системы	2,87	2,1	14,2	13,3

Видно, что в структуре общей заболеваемости работников СМП болезни системы кровообращения и травмы превышают городские показатели на 1,48% и 1,68% соответственно. Одновременно с этим прослеживается увеличение средней продолжительности одного случая временной нетрудоспособности у работников СМП по сравнению со средними показателями среди работников здравоохранения в городе. С учетом неблагоприятной обстановки по заболеваемости среди медицинского персонала СМП был проведен опрос о состоянии здоровья. При ответе на вопрос о перенесенных заболеваниях 85% работников ответили, что они имеют хронические заболевания и связывают их с работой на станции скорой медицинской помощи.

Наибольший удельный вес (37,99%) имеют болезни органов дыхания, (11,26%) и кровообращения, из которых 56,2% приходится на гипертоническую болезнь. Третье и четвертое места с частотой (7,73% и 6,61%) занимают травмы и болезни костномышечной системы. Пятое место заняли болезни органов пищеварения (4,56%), более половины которых приходится на язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки. На шестом месте заболевания мочеполовой системы. Чаще встречающиеся, в условиях скорой помощи, оказались такие заболевания как пиелонефрит, цистит, остеохондроз. Результаты периодического медицинского осмотра также показали, что у 89% медицинского персонала СМП были выявлены те или иные хронические заболевания.

По частоте выявления хронические заболевания распределились следующим образом: остеохондроз – 39,7%, нарушение зрения – 17,8%, болезни уха, горла и носа – 12,9%, хронический бронхит – 7,9%, артериальная гипертензия – 7,9%, ИБС – 6,9%, хронический пиелонефрит – 4%, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – 2,9%. На станции СМП был принят ряд мер по укреплению здоровья медицинского персонала.

Однако проведенные оздоровительные мероприятия не позволили существенно снизить заболеваемость медицинского персонала СМП, так как основным фактором, влияющим на состояние здоровья работников, являются неблагоприятные условия и характер труда. По роду своей деятельности медицинский персонал СМП постоянно подвергается воздействию различных неблагоприятных факторов: нервно-эмоциональное напряжение, вынужденная рабочая поза, перенапряжение анализаторных систем, работа в условиях повышенной и пониженной температуры и влажности окружающей среды, воздействие инфекционных агентов, работа в криминальной и социально неблагополучной обстановке. Незавидное материальное положение сотрудников СМП вынуждает их постоянно работать на 1,5 ставки и более. Из-за проблем с финансированием рабочие места не аттестованы, что не позволяет обоснованно решать вопросы о предоставлении льгот и компенсаций, связывать профессиональную заболеваемость с условиями труда.

Исходя из вышесказанного, мы считаем, что необходимо законодательно расширить список профессиональных заболеваний медицинских работников с учетом основных структурных групп, рассмотреть в правительстве Украины вопрос о снижении пенсионного возраста для работников СМП.

ТЕХНОЛОГІЯ ІНТЕГРАТИВНОГО КРОВОЗБЕРЕЖЕННЯ

Голдовський Б.М., Серіков К.В., Поталов С.О., Воротинцев С.І.,
Льовкін О.А., Задорожко Є.А., Случевський О.В.
Запорізька медична академія післядипломної освіти, м.Запоріжжя

До наступного часу не існує єдиного протоколу інтраопераційної інфузійно-трансфузійної терапії невідкладних хірургічних операцій з приводу середньо-тяжких кровотеч.

З успіхом використовуються схеми кровоповнення із застосуванням ізотонічних і гіпертонічних кристалоїдних розчинів, розчинів колоїдів, штучних переносників кисню, а також компонентів і препаратів крові. Однак у жодному клінічному дослідженні не було статистично вірогідно наведено поліпшення виживання хворих при окремому відшкодуванні дефіциту об'єму циркулюючої крові.

Мета дослідження. Стабілізація основних параметрів гомеостазу, порушених у результаті гострого дефіциту ОЦК у хворих на тяжку шлунково-кишкову кровотечу (ШКК) виразкового генезу на основі розробки нових і вдосконалення існуючих методів анестезіологічного забезпечення та інфузійно-трансфузійної терапії.

Матеріали та методи. Нами досліджено 28 хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, яка ускладнилась тяжкою ШКК (Братусь В.Д., 1991) і відповідала IV класу за класифікацією Американської колегії хірургів. Згідно ендоскопічній класифікації тяжкості ШКК за Forrest (1974) у всіх хворих виявлявся Ia-Ib ендоскопічний тип кровотечі.

Таким пацієнтам виконувались екстрені органозберігаючі операції з різними видами ваготомій. Основну групу склали 18 хворих в лікуванні яких застосовували інтегративне кровозберігаюче кровоповнення, група порівняння включала 10 хворих, в лікуванні яких застосовували компонентне кровоповнення за Брюсовим П.Г. (1998). Серед обстежених хворих на ШКК чоловіків було 17 (60,7%), жінок – 11 (39,3%). При цьому середній вік обстежених чоловіків складав 62 ± 4 років, жінок 64 ± 3 років.

Результати та їх обговорення. Згідно загальнобіологічним змінам організму на хірургічну кровотечу (Серіков К.В., Шифрін Г.А. Спосіб оцінки ступеня тяжкості крововтрати // Деклараційний патент України на корисну модель №9735. – 17.10.2005 – Бюл. № 10) у хворих з дуже тяжким або агональним загальним станом, сопорі, блідних, сухих шкіряних покривах з землистим відтінком, артеріальному тиску (АТ) 80 і менш/40 і менш мм рт.ст. або фармакокоригуванні АТ, частоті серцевих скорочень (ЧСС) більш ніж 126 за хв. або фармакокоригуванні ЧСС, частоті дихальних рухів (ЧДР) більш ніж 25 за хв. або штучній вентиляції легенів, олігоанурії, об'єму крововтрати більш за 1500 мл., насиченні киснем артеріальної крові (SaO_2) менше 85% або корекції газообміну, центральному венозному тиску (ЦВТ) 0 - негативному, концентрації гемоглобіну (Hb) 70 г/л та нижче, транспорту кисню (DO_2) $191-126 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$, споживанні кисню (VO_2) $53-34 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$, клінічному індексу тяжкості статусу (КІТС) 57-68% (37-58% критичності порушень морфоструктурного балансу та 51-78% загроzoneбезпечності порушень доставки кисню) – ШКК визначали як стресбіодезінтегруючу.

Завдяки інтегративному кровозберігаючому кровоповненню стресбіодезінтегруючої ШКК ударний об'єм серця (УОС) і серцевий індекс (СІ) на основному етапі операції у пацієнтів основної групи (I гр.) виявлялися вище, ніж в групі порівняння (II гр.) у середньому на 20% та 9% відповідно і залишалися на цьому більш високому рівні до кінця дослідження.

При цьому, завдяки інтегративному кровозберігаючому кровоповненню ЦВТ на основному етапі операції був вище у середньому на 11% ніж в групі порівняння. В основній групі величина DO_2 на основному етапі хірургічного лікування теж була вище, ніж у групі

порівняння на 8%.

При стресбіодезінтегруючій ШКК в групі, де використовувалось компонентне кровоповнення за Брюсовим П.Г. (1998), внаслідок поліорганної недостатності померло 3 пацієнтів на 3, 6 та 31 добу від початку кровотечі, а в групі, де застосовувалось інтегративне кровозберігаюче кровоповнення, внаслідок цієї ж причини померло 4 хворих на 10, 15, 38 та 48 добу від початку шлунково-кишкової кровотечі

Інтегративна кровозберігаюча терапія стресбіодезінтегруючої ШКК потребує катетеризації центральної вени, 1 або 2 периферичних вен, моніторингу біологічної стійкості організму. При ультимативному АТ (систоличний АТ нижче 70 мм рт.ст.) – введення норадреналіну 4-6 мкг/хв, а після усунення його, застосування дофаміну 6 мкг/кг/хв і добутаміну 4 мкг/кг/хв., паралельно з моніторингом біологічної стійкості організму, утримання напруженого об'єму крові (Гайтон А., 1969) введеннями розчинів кристалоїдів і колоїдів у співвідношенні 10:1 за правилом “5-2”.

ВИСНОВКИ

Використання технологій інтегративного кровозберігаючого кровоповнення дозволяє в основній групі виключити стресбіоруйнуючі прояви ШКК більш надійно ніж в групі порівняння – цьому сприяє катетеризація центральної вени, 1 або 2 периферичних вен, моніторинг біологічної стійкості організму, утримання напруженого об'єму крові введенням розчинів кристалоїдів і колоїдів у співвідношенні 10:1.

ВИЗНАЧЕННЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ ХВОРИХ ДО НОРМОВОЛЕМІЧНОЇ АНЕМІЇ ПРИ ЗНАЧНИХ КРОВОВТРАТАХ

Голдовський Б.М., Серіков К.В., Поталов С.О., Семенова Т.О.
Льовкін О.А., Задорожко Є.А., Случевський А.В.
Запорізька медична академія післядипломної освіти,
м Запоріжжя

Досі не визначено критичного рівня концентрацій гемоглобіну та еритроцитів, при якому у більшості хворих починаються патологічні ураження органів.

Найбільш ефективний і найменш витратний метод захисту від крововтрати є гостра нормоволемічна гемодилуція (ГНГ), де частину ОЦК резервують та заміщають кристалоїдами та кровозамінниками, при операціях зі зменшеному рівні гематокриту. Резервовану аутокров

повертають пацієнтові після хірургічного гемостазу.

Метою нашого дослідження було визначення толерантності хворих до нормоволемічної анемії при ГНГ при крововтратах більше 20 % ОЦК.

Матеріал та методи: Досліджено 190 хворих віком від 57 до 77 років (з них жінок 27), оперованих з приводу розшаровування аневризми черевної аорти, гострої оклюзії стегневих артерій захворювань ШКТ та колоректального раку.

Основна група 70 хворих, яким до оперативного втручання резервували аутокров (ГНГ) в об'ємі 12-17% ОЦК. Інші 120 пацієнтів були оперовані без використання ГНГ.

До операції проводили ексфузію 700-1200 мл (12-20 % ОЦК) крові у контейнери з цитроглюкофосфатом. Заміщення вилученої крові виповнялось трансфузією розчинів 0,9 % натрія хлориду та колоїдами (6 % ГЕК) в об'ємі 200 % після заключного гемостазу чи при рівні гематокриту нижче 15 %, при тривалій крововтраті.

Результати: Початковий рівень гематокриту (Ht) у досліджуваних хворих був в середньому 0.29 л/л. Після гострої нормоволемічної гемоділюції гематокрит зменшувався в середньому до рівня 0,21 л/л, що приводило до зниження системного транспорту кисню (DO_2) в середньому з 538 до 441 л/(хв·м²) при стабільних показниках артеріального тиску (АТ) та периферичного судинного опіру. Зміни концентрації лактату при цьому були недостовірні.

Під час крововтрати (від 900 до 2300 мл) та підтримки ОЦК колоїдними та кристалоїдними розчинами гемодинамічні показники (АТ, ЧСС, СІ) були стабільними.

Гематокрит зменшувався у середньому до 0,17 л/л у хворих 1-ої групи та до 0,19 л/л у пацієнтів 2-ої групи. Тривалість анемії до початку гемотрансфузії була в середньому 70 хв.

Перед початком аутогемотрансфузії в 1-й групі концентрація лактату складала у середньому 1,7 ммоль/л.

Гіпоксичних та ішемічних змін електрокардіограми не було. Після реінфузії гематокрит підвищився у середньому до 0,22 л/л, DO_2 – до 419 мл/(хв·м²), молярная концентрація лактату зменшилася до 1,5 ммоль/л.

Висновки: Доведено, що гостра нормоволемічна гемоділюція зі зниженням гематокриту до рівня 0,21 л/л не приводить до зменшення транспорту кисню нижче критичного рівня 350 мл/(хв·м²) при анестезіологічному забезпеченні операцій з великою крововтратою. ГНГ з використанням оксиетілірованих крохмалів як компонентів відшкодування обсягу резервованої аутокрові, є простою у застосуванні, безпечною і високоефективною гемотрансфузійною альтернативою препаратом аллогенної крові у хворих з периопераційною крововтратою до 30% ОЦК і володіє вираженою органопротективною дією за рахунок

створення периопераційного резерву транспорту кисню, підтримки показників гемодинаміки на адекватному рівні.

ЗАДАЧИ И ПОКАЗАТЕЛИ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ И ПОСТРАДАВШИМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Голдовский Б.М., Рындина Л.Й., Коновальская Е.Н.,
Друзь В.Д., Сидь Е.В., Машко А.П.

Запорожская медицинская академия последипломного образования
Запорожская городская клиническая больница экстренной и скорой
медицинской помощи

Специализированная кардиологическая служба организована в 1966г. В настоящее время работают 7 кардиологических бригад, 30 врачей кардиологов. Из них врачей с высшей категорией - 12, с 1-ой - 17, со 2-ой – 1.

Практически каждый 9-ый вызов поступивший на скорую медицинскую помощь (СМП) по поводу заболевания, обслуживался кардиологическими бригадами. По поводу сердечно сосудистых заболеваний, поступивших на СМП, в среднем 55% обслуживалось кардиологическими бригадами. Профильность бригад в последние годы составляет 85%, т.е. 60% вызовов кардиологического профиля поступающих на скорую помощь обслуживалось кардиологическими бригадами. Улучшились сроки госпитализации больных с острым инфарктом миокарда в первые часы заболевания - в первые 3-и часа от момента обращения на СКБ с 75% до 95%. Уменьшилась догоспитальная летальность от инфаркта миокарда в присутствии врачей кардиологических бригад с 5,4 до 2,9%. Увеличилась ЭКГ активность профильной группы больных с 69% до 90%. Увеличилась нагрузка на кардиологические бригады с 8,6 вызовов в сутки до 9,21.

Больные с ОКС, острым инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, ТЭЛА, нарушением сердечного ритма и проводимости, по показаниям, госпитализируются в специализированные кардиологические отделение ОКБ, в областной кардиологический диспансер, с применением на ДЭ тромболитической терапии (Арикстра, Метализе). С каждым годом поток таких больных увеличивается благодаря проводимой совместной работе специализированных отделений и кардиологической службы СМП.

На пути совершенствования догоспитальной специализированной кардиологической помощи, необходимо сохранить и улучшить эту службу, она нужна для населения, как на ДЭ, так и в тесном контакте с линейными бригадами СМП.

На сегодняшний день вопрос стоит о сохранении специализированной

службы – для повышения профильности, оказания полноценной кардиологической, реанимационной и педиатрической помощи населению города.

Материально-техническое, медикаментозное снабжение бригад за последние годы несколько улучшилось, но оставляет желать лучшего современный санитарный транспорт, лечебно-диагностическая аппаратура: - ЭКГ, дефибрилляторы, наркозно-дыхательная аппаратура и др.

Служба СМП - система отделений и медицинских учреждений, специализируются на оказании бесплатной неотложной медицинской помощи пострадавшим при несчастных случаях, а также состояниях угрожающих жизни больного.

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КАРБЮЛОЗЫ – СРЕДСТВА, ВЫВОДЯЩЕГО РАДИОНУКЛИДЫ

Голота Л.Г.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца
Кафедра фармакологии и клинической фармакологии, г.Киев

Актуальность. С развитием ядерной энергетики постоянно увеличивается экологическая опасность. Создан препарат – карбюлоза, который выводит радионуклиды из организма.

Цель: исследовать эффективность карбюлозы для выведения радионуклидов из организма.

Материалы и методы: фармакологические, радиологические, биохимические, морфологические, клинические.

Результаты. Проведенными исследованиями установлено, что карбюлоза – натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, практически не токсична, благоприятно воздействует на процессы детоксикации в печени, не оказывает отрицательного влияния на функцию центральной нервной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, функциональное состояние почек, пищеварительного аппарата, кроветворение, не обладает канцерогенным и аллергизирующим действиями.

Карбюлоза, вводимая животным в дозе 250 мг/кг в течение месяца, повышает содержание никотинамидных коферментов, гликогена, креатинфосфата и активность креатинфосфокиназы в печени. При патоморфологическом исследовании внутренних органов животных не установлены изменения последних при вскармливании карбюлозы в течении 6-ти и 12-ти месяцев.

Установлена способность карбюлозы выводить радионуклиды (цезий, радий, полоний, уранил, торий и др.) из организма человека и животных. Совместными исследованиями, проведенными с

лабораторией радиологии института физиологии растений, показана способность карбюлозы выводить вышеуказанные радионуклиды из растений.

Выводы. Проведенные исследования показали высокую эффективность карбюлозы для выведения радионуклидов. Это позволяет рекомендовать ее для широкого использования в качестве лечебно-профи-лактического средства.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Гриценко В.І., Рубан О.А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Доброякісне збільшення передміхурової залози (аденома або гіперплазія) відноситься до найбільш поширених урологічних захворювань, що уражає близько половини чоловіків віком понад 50 років. Захворювання уявляє собою одну з найважливіших проблем медицини, оскільки пік його розвитку припадає на дієздатний вік чоловіків. Клінічні симптоми доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) є результатом різних патологічних процесів, спричинених гормональною дисрегуляцією, розладами периферичної нервової системи, ішемічних і гіпоксичних процесів у детрузорі. Також виникненню ДГПЗ практично завжди передують запальні зміни в тканинах простати. Протягом тривалого часу єдиним методом лікування був оперативний, з появою нових медикаментозних засобів і методів лікування розширились можливості консервативної терапії. Основу сучасних схем фармакологічної корекції ДГПЗ складають простатопротектори – лікарські препарати, що комплексно впливають на передміхурову залозу. Серед значної кількості медикаментозних засобів чільне місце посідають α_1 -адреноблокатори – препарати першого ряду лікування, які впливають на групу α -рецепторів, зменшують або повністю ліквідують м'язовий тонус простати, шийки сечового міхура і простатичної частини уретри. Наступною групою лікарських засобів, що застосовуються для фармакотерапії ДГПЗ є інгібітори тестостерон 5 α -редуктази. Механізм дії цих препаратів пов'язаний з пригніченням активності ферменту, що викликає перетворення тестостерону в дігідротестостерон, який сприяє посиленому зростанню простати.

Фітотерапія займає не останнє місце у фармакотерапії ДГПЗ. Існує більше 40 рослин, що складають основу для фітопрепаратів і використовуються для лікування. Рослинні препарати містять вільні жирні кислоти, тритерпени, стероїди. Їхня дія є протизапальною,

протиабрюковою, спазмолітичною. Фітопрепарати добре сприймаються хворими, можуть застосовуватись на протязі тривалого часу, не мають побічних ефектів. Виходячи з наведеного, консервативна терапія ДГПЗ повинна бути комбінованою, багатоспрямованою, безпечною, що дозволить значно поліпшити ефект лікування.

ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ БОРНЕОЛУ В ПРЕПАРАТАХ ДЕРЕВІЮ ЗВИЧАЙНОГО

Гудзенко А.В., Курапова Т.М.

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ

Відомо, що трава деревію звичайного широко використовується в медичній практиці як у вигляді монопрепаратів, так і у вигляді складових частин багатокомпонентних рослинних лікарських засобів. Траві рослини притаманні багатогранні фармакологічні властивості, які обумовлені наявністю в сировині трави деревію комплексу біологічно активних речовин, зокрема терпеноїдів. Мажоритарним представником цього класу сполук в траві деревію звичайного є борнеол, який здатен проявляти широкий спектр біологічної дії, зокрема антимікробні, протизапальні та антиокси-дантні властивості тощо. Виходячи з цього, метою нашої роботи було визначення вмісту терпеноїду борнеолу в препаратах трави деревію звичайного різних вітчизняних виробників. В якості об'єктів дослідження використовувалися лікарські засоби деревію звичайного: трава деревію в пачках по 50 г та 75 г (виробники: ЗАТ «Ліктрави» (серії: 40310, 50310, 70510); ЗАТ КП «Фармацевтична фабрика» (серії 20709, 10208); ТзОВ «Чиста флора» (дата виробництва 26.07.2010)). Екстракцію терпеноїдів в досліджу-ваних об'єктах проводили екстрагуванням сировини дихлорметаном з використанням ультразвуку. Хроматографування отриманих екстрак-тів проводилось на газовому хроматографі Shimadzu GC-2014, обладнаному полум'яно-іонізуючим детектором з використанням колонки Opti-ma®-FFAP, виробництва «Masherey-Nagel», Німеччина, довжиною 30 м, діаметром 0,25 мм. За допомогою методу ГРХ розроблена методика визначення терпеноїду борнеолу в сировині трави деревію звичайного. Використання полярної нерухомої фази та повільного градієнту підйому температури печі дозволило провести селективне розділення зазначеного терпеноїду з іншими біологічно активними речовинами трави деревію звичайного.

Висновок. За розробленою методикою було проаналізовано 6 серій лікарських засобів трави деревію звичайного різних вітчизняних виробників. В усіх пробах був ідентифікований та кількісно визначений

терпеноїд борнеол, вміст якого лежав у межах від $0,00496 \pm 0,00023$ % до $0,00881 \pm 0,00036$ % в перерахунку на висушену сировину.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ З СУЦВІТЬ ЛИПИ СЕРЦЕЛИСТОЇ ТА СИРОПУ «ЛИПОФЕН» ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ІНДОМЕТАЦИНОВІЙ ГАСТРОПАТІЇ

Давішня Н.В., Позднякова А.Ю., Куценко Т.О.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – одна з основних груп препаратів, які широко застосовуються для зняття больового синдрому і запалення при лікуванні системних запальних захворювань. Однією з найважливіших проблем, пов'язаних з використанням НПЗП, є їхня пошкоджуюча дія на шлунково-кишковий тракт (ШКТ). У зв'язку з цим актуальною проблемою є пошук засобів, здатних підвищувати резистентність ШКТ до ушкоджуючої дії НПЗП.

Метою даної роботи було оцінити фармакотерапевтичну ефективність поліфенольного комплексу з суцвіть липи серцелистої та сиропу «Липофен» при експериментальній гастропатії, що індукована індометацином. Модель гострої виразки у тварин відтворювали одноразовим інтрагастральним введенням індометацину в дозі 20 мг/кг після 24 годинної харчової депривації. Досліджуваний поліфенольний комплекс з суцвіть липи та сироп на його основі «Липофен» у дозі 25 мг/кг вводили внутрішньошлунково один раз на день щоденно протягом 3 днів, у лікувально-профілактичному режимі. По закінченні дослідження тварин виводили з експерименту в умовах евтаназії, вилучали шлунки та проводили їх макроскопічне дослідження.

На основі проведених досліджень було встановлено, введення щуром поліфенольного комплексу з суцвіть липи серцелистої та сиропу на його основі «Липофен» на фоні гострої індометацинової гастропатії чинить виражену противиразкову дію: знижує вираженість дистрофічних і некротичних процесів в СОШ, її звизракування, а також перешкоджає розвитку запальних процесів у стінці шлунка. Отримані дані аргументують доцільність подальшого вивчення поліфенольного комплексу з суцвіть липи серцелистої та сиропу «Липофен», що володіють противиразковою активністю, в комплексній терапії та профілактиці гастропатій, викликаних прийомом НПЗП.

ВПЛИВ ФЛОКАЛІНУ ТА МЕКСИДОЛУ НА ПРОЦЕСИ ЛІПІДПЕРЕОКИСНЕННЯ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ З

ГОСТРИМ ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО КРОВОТОКУ

Денисюк О.М.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,
м. Вінниця

Одним із важливих питань медицини сьогодення є проблема цереброваскулярних захворювань, в тому числі ішемічного інсульту, наслідки якого насправді катастрофічні - до 84–87% хворих помирають або залишаються інвалідами і лише 10–13% пацієнтів повністю одужують (Покровский А. В., 2010). Тому цілком зрозумілим є той факт, що сьогодні продовжується активний пошук засобів для лікування даної патології та профілактики розвитку важких ускладнень.

Сучасний церебропротектор повинен мати різноманітні властивості, в тому числі і нормалізувати оксидантно-антиоксидантну систему, порушення в якій є однією з ланок розвитку патологічного процесу. Зважаючи на це, представлялось доцільним простежити наявність антиоксидантних властивостей у флокаліну (N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметил-топір-1-іл-N''-ціа-ногуанідин), якому притаманний анігіпоксичний і судинорозширюючий ефект.

Метою дослідження було простежити вплив флокаліну на процеси перикисного окислення ліпідів (ПОЛ) в порівнянні з мексидолом на моделі гострого порушення мозкового кровотоку (ГПМК) у щурів.

Досліди проведено на 42 нелінійних щурах-самцях масою тіла 160-180г, які були розділені на 4 групи: 1 група - інтактні тварини (n=6), 2 - неліковані щури з ГПМК (n=12) (контроль), 3 - тварини з ГПМК, ліковані флокаліном (1 мг/кг) (n=12); 4 - щури з ГПМК, ліковані мексидолом в дозі 100 мг/кг (n=12). ГПМК у щурів моделювали в умовах етамінал-нат-рієвого (40 мг/кг) наркозу шляхом перев'язки загальних сонних артерій. Лікування проводили протягом 14 діб, досліджувані речовини вводили внутрішньоочеревинно двічі на добу. Дослідження тканин головного мозку проводили на 5 та 15 добу експерименту. Інтенсивність ПОЛ оцінювали за вмістом продуктів ліпідперекиснення: дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА). Стан антиоксидантної системи (АОС) оцінювали шляхом визначення активності – каталази та супероксиддисмутази (СОД).

В результаті дослідження було встановлено, що при даній моделі ГПМК в ішемізованому мозку щурів мають місце значні порушення процесів ПОЛ, що проявлялось вірогідним збільшенням вмісту як початкових (ДК), так і кінцевих (МДА) продуктів ПОЛ в мембранах нервових клітин відповідно на 61 та 98% відносно інтактних тварин як

на 5-ту так і на 15-ту добу експерименту. Активність СОД та каталази була нижчою, ніж у інтактних щурів, відповідно на 59 та 44% в середньому ($p \leq 0,05$), що може свідчити про пригнічення активності ферментів АОС. На фоні курсового лікування ГПМК у щурів флокаліном, як і мексидолом, спостерігалась певна нормалізація показників ПОЛ та АОС, що було помітно вже на 5 добу експерименту. Відмічено зниження ДК відповідно на 13% та 23% ($p \leq 0,05$) та МДА – відповідно на 13% ($p < 0,05$) та 23% ($p < 0,05$) відносно нелікованих тварин. В подальшому (15 доба) зазначена динаміка показників ДК та МДА на тлі флокаліну та мексидолу зберігалась. На фоні цього і флокалін, і мексидол, починаючи з 5 доби спостереження, викликали помітне підвищення активності ферментів АОС: активність СОД вірогідно зросла відносно нелікованих тварин відповідно на 42% та 63%. Це ж саме мало місце і на 15 добу експерименту.

Таким чином, характеризуючи результати проведеного дослідження, можна зробити висновок, що флокаліну в дозі 1 мг/кг, як і мексидолу в дозі 100 мг/кг притаманні антиоксидантні властивості.

На підставі цього можна припустити, що одним із механізмів церебропротекторної дії флокаліну, як і мексидолу, в умовах цереброваскулярних порушень є наявність антиоксидантної дії. За величиною зазначеного ефекту ПФ-5 практично співставляється з мексидолом, дещо перевершуючи його в активності, оскільки використовувався в значно меншій дозі.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФЛОКАЛІНУ ТА МЕКСИДОЛУ НА ПЕРЕБІГ БІОЕНЕРГЕТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Денисюк О.М., Степанюк Г.І

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,

Висока смертність та значний рівень інвалідизації при цереброваскулярних захворюваннях вказує на те, що проблема лікування зазначеної патології залишається найбільш актуальною в сучасній неврології. Як відомо, розвиток ішемії мозку - це процес, що складається з багатьох ланок, включаючи порушення біоенергетичних процесів і розвиток метаболічного ацидозу (Гусев Е.И., 2001). Здатність усувати ці розлади – один із механізмів дії сучасних церебропротекторів. Тому цілком зрозумілою є необхідність охарактеризувати наявність цих властивостей у похідного гуанідину – флокаліну (N-(4-дифторометокси-феніл)-N'-1,2,2-триметилпро-піл-N"-ціаногуанідин), якому притаманні активуючий вплив на мозковий

кровотік та захисна дія при експериментальній ішемії.

Мета дослідження: охарактеризувати вплив флокаліну на перебіг біоенергетичних процесів в головному мозку щурів при експериментальній гострій ішемії для з'ясування його можливих механізмів нейропротекторної дії.

Досліди проведено на 42 нелінійних щурах-самцях масою 160-180г, які були розділені на 4 групи: 1 - інтактні тварини (n=6), 2 - неліковані щурі з гострим порушенням мозкового кровотоку (ГПМК) (n=12) (контроль), 3 - тварини з ГПМК, ліковані флокаліном в дозі 1 мг/кг (n=12); 4 - щурі з ГПМК, ліковані мексидолом в дозі 100 мг/кг (n=12). ГПМК у щурів моделювали в умовах етамінал-натрієвого (40 мг/кг) наркозу шляхом накладання лігатур на загальні сонні артерії. Лікування проводили протягом 14 діб, речовини вводили внутрішньоочеревинно двічі на добу. Дослідження проводили на 5 та 15 добу експерименту. Стан вуглеводно-енергетичного обміну визначали за рівнем аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ), креатинфосфату (КФ), глікогену, глюкози, лактату і пірувату.

Результати проведеного дослідження показали, що при ГПМК мають місце значні розлади в біоенергетичних процесах в тканинах головного мозку щурів: вже на 5 добу було відмічено вірогідне зниженням вмісту АТФ і АДФ відповідно на 47% і 27% та зростанням при цьому рівня АМФ на 43% відносно відповідних показників інтактних тварин. Рівень КФ знижувався в середньому на 47,6%. При цьому зростав вміст лактату на 164% і знижувався рівень пірувату на 51% ($p \leq 0,05$). Вірогідно знижувався рівень глікогену (на 41%) та глюкози (на 45%). Таким чином, у нелікованих тварин з ГПМК відбувалося виражене порушення енергетичних ресурсів тканин ішемізованого головного мозку на тлі активації реакції анаеробного гліколізу та розвитку цитоплазматичного ацидозу. На 15 добу експерименту динаміка показників вуглеводно-енергетичних процесів зберігала аналогічну спрямованість, однак зміни усіх показників були менш виразними, ніж на 5 добу спостереження.

Лікувальна дія флокаліну, як і мексидолу, при ішемічному ушкодженні головного мозку у щурів була помітна вже на 5 добу експерименту. Введення обох речовин сприяло, з одного боку, усуненню дисбалансу в показниках біоенергетичних процесів: вірогідно зростали рівні АТФ (відповідно на 43% та 53%), АДФ (на 12% і 18,2 %) та креатинфосфату (на 36% і 52%) відносно контролю. З іншого боку, відбувалося зменшенням ознак лактат-ацидозу: рівень молочної кислоти на тлі вказаних препаратів знизився відносно нелікованих тварин відповідно на 40% та 57% ($p \leq 0,05$), а вміст пірувату виріс відповідно на 41% та 65% ($p \leq 0,05$). Все це відбувалось на тлі вірогідного зростання в тканинах мозку вмісту глюкози відповідно на 47% та 64% відносно

контролю. В подальшому (15 доба спостереження) динаміка зазначених показників під впливом досліджуваної сполуки та мексидолу характеризувалась аналогічною з 5 добою експерименту спрямованістю.

Таким чином, характеризуючи результати проведеного дослідження, можна зазначити, що курсове (14 днів) введення в організм щурів з ГПМК флокаліну (5 мг/кг), подібно до мексидолу (100 мг/кг), супроводжується нормалізацією показників біоенергетичних процесів в ішемізованому мозку. Це, ймовірно, є одним із механізмів нейропротекторного ефекту зазначених речовин в умовах ГПМК. При цьому можна вважати, що за величиною лікувальної дії при ГПМК флокалін в дозі 1 мг/кг практично співставляється з мексидолом в дозі 100 мг/кг. Різниця в дозах досліджуваних речовин свідчить про значну перевагу флокаліну над мексидолом в їх активності.

ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ДУБИЛЬНИХ РЕЧОВИН У ПЛОДАХ ХЕНОМЕЛЕСУ

Джан Т.В.

Київський медичний університет Української асоціації
народної медицини, м. Київ

Вивчення лікарських рослин, які широко культивуються на всій території України, зокрема, рослин роду хеномелес *Chaenomeles*, важливе в плані створення нових лікарських засобів.

Метою даної роботи було дослідження вмісту дубильних речовин плодів хеномелесу. Об'єктом вивчення були плоди *Ch. speciosa* (Sweet) Nakai сорту «Симоні», *Ch. japonica* (Thunb.) Lindl. ex Spach сорту «Ян» та *Ch. superba* (Frahm) Rehd. сорту «Амфора», зібрані у серпні та вересні 2009 р. Визначення вмісту дубильних речовин проводили методом Левенталя та спектрофотометричним методом за реакцією з реактивом Фоліна-Чокальта.

В результаті проведених досліджень встановлено, що вміст дубильних речовин, визначений перманганатометричним методом, зростає в процесі дозрівання плодів і становить $7,05 \pm 0,14\%$, $4,45 \pm 0,11\%$ та $3,64 \pm 0,10\%$ у перерахунку на танін у плодах сортів «Амфора», «Симоні» та «Ян» відповідно. Найвищі темпи зростання вмісту дубильних речовин відмічені для плодів хеномелесу сорту «Симоні», найменші – для плодів хеномелесу сорту «Амфора». При визначенні дубильних речовин за реакцією з реактивом Фоліна-Чокальта встановлено, що плоди хеномелесу сорту «Амфора», так само як і при визначенні перманганатометричним методом, мають вищий вміст дубильних речовин, ніж плоди інших сортів – $4,31 \pm 0,04\%$ суми

поліфенолів, $1,07\% \pm 0,01\%$ поліфенолів, що не адсорбуються шкірним порошком, та $3,24\% \pm 0,03\%$ поліфенолів, що адсорбуються шкірним порошком, у перерахунку на пірогалол. В процесі дозрівання плодів хеномелесу вміст суми поліфенолів у плодах сортів «Амфора» і «Ян» зменшується, а в плодах сорту «Симоні» зростає, досягаючи $2,15 \pm 0,02\%$ - рівня, визначеного для плодів сорту «Ян» в серпні місяці. Важливо відмітити, що при цьому вміст поліфенолів, що не адсорбуються шкірним порошком, у плодах сорту «Амфора» зменшується, а в плодах інших сортів зростає, при цьому в плодах сорту «Симоні» зростає також вміст поліфенолів, що адсорбуються шкірним порошком. Таким чином, визначений вміст дубильних речовин у плодах хеномелесу.

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ РОСЛИННИХ ЗБОРІВ ІЗ ОРТОСИФОНОМ

Добра О.О., Самура Б.А.

Національний фармацевтичний університет, м.Харків

Процес перекісного окислення ліпідів (ПОЛ) властивий нормальним тканинам та відбувається, як правило, при побудові ліпідних мембранних структур, їх оновленні, у ході біосинтезу ряду гормонів. Проте, надмірна активація процесів ПОЛ веде до порушення структури мембран, ліпідного обміну, здійснює токсичний вплив на тканини, сприяє посиленню лізису, окисленню сульфгідрильних груп білків і призводить до розвитку структурних змін при різноманітних захворюваннях. Поряд з активацією процесу окисації проходить зниження активності антиоксидантної системи, яка відповідає за інактивацію продуктів ПОЛ. Тому питання можливості захисту організму шляхом введення в організм природних та синтетичних антиоксидантів стало предметом детальних багаторічних досліджень як в Україні, так і за кордоном.

Побічні ефекти, алергічні реакції, непереносимість багатьох антиоксидантів синтетичного походження посилюють практичне значення фітотерапії. Лікарські препарати рослинного походження більш безпечні при тривалому застосуванні, що є дуже актуальним при терапії хронічних захворювань, пов'язаних з порушенням роботи антиоксидантної системи, курси лікування яких тривають не менше 3 – 6 місяців. Оскільки у складі біологічно активних речовин рослинних зборів містяться поліфенольні сполуки, що є природними

антиоксидантами, було проведено вивчення антиоксидантної активності трьох рослинних зборів з ортосифоном, скомпонованих із лікарської сировини 14 рослин у залежності від вмісту різноманітних біологічно активних речовин. Настояї рослинних зборів з ортосифоном готували відповідно до вимог Державної Фармакопеї України 1-ого видання.

Інтенсивність вільнорадикальних процесів *in vivo* оцінювали за концентрацією малонового діальдегіду (МДА) в микросомальній фракції гомогенату печінки щурів. Досліджувані настояї із рослинних зборів вводили перорально за годину до введення гепатоксина. Активацію перекісного окислення ліпідів моделювали внутрішньочеревним введенням білим щурам лінії Вістар масою 130-160 г класичного гепатотоксину тетрахлорметану (25% олійний розчин вводили з розрахунку 0,2 мл на 100 г маси тварини). За препарат порівняння був взятий настій з квіток волошки синьої 1:10.

Збір №1 складався з таких лікарських рослин: трава ортосифону та хвощу польового, солома вівсу посівного, кореневища пирію повзучого, квітки глоду одноматочкового, волошки синьої, календули лікарської, та викликав в гомогенаті печінки зменшення концентрації МДА на 47,4% ($p < 0,05$). При заміні у зборі №1 квіток глоду одноматочкового, календули лікарської, кореневищ з коренями пирію повзучого та трави хвощу польового на стовпчики з приймочками кукурудзи, листя розторопші плямистої та смородини чорної (збір №2) спостерігали різке зниження антиоксидантного ефекту на 30,2%. Заміна у зборі №2 квіток волошки синьої на квітки календули лікарської, кореневища з коренями пирію повзучого, трави причепи трироздільної та квасолі звичайної (збір №3) призвела до зростання антиоксидантної активності на 5%. Антиоксидантна активність препарату порівняння становила 38,3%.

Вивчення антиоксидантних властивостей настоїв із рослинних зборів із ортосифоном №№1-3 показало, що найбільш виражене інгібування процесів ПОЛ спостерігали після введення настою з рослинного збору №1, антиоксидантна активність якого перевищує дію препарату порівняння на 9,1%.

ПРЕПАРАТИ НА ОСНОВІ НАНОЧАСТИНОК ОКСИДУ ЗАЛІЗА В ПРАКТИЧНІЙ МЕДИЦИНІ

Дорошенко А.М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Одним з напрямків наномедицини є застосування магнітних наночастинок оксиду заліза (НОЗ). На основі НОЗ за останні 20 років розроблений ряд препаратів для медичного застосування.

Ferumoxides – стерильний водний колоїдний розчин покритого декстраном суперпарамагнітного оксиду заліза для внутрішньовенного введення. Зважаючи на відносно великий гідродинамічний розмір наночастинок (120-180 нм), накопичуються переважно у клітинах Купфера печінки, тому препарат застосовується як контрастний агент при магнітнорезонансній (МР) візуалізації вогнищевих уражень печінки. Ferucarbotran – препарат на основі покритих карбоксидекстраном суперпарамагнітних НОЗ для МР-контрастування уражень печінки. Оскільки до складу препарату входять порівняно менші наночастинок (45-60 нм), застосовується також для контрастування кровоносного русла (МР-ангіографії). Препарати на основі НОЗ розміром до 50 нм, зокрема supravist, завдяки більш тривалому часу циркуляції у кровоносному руслі можуть застосовуватися для МР-ангіографії, візуалізації кісткового мозку, лімфатичних вузлів, атеросклеротичних бляшок, ішемічних уражень мозку тощо. Ferristene і ferumoxsil застосовують per os для МР-діагностики захворювань шлунково-кишкового тракту. Препарати на основі НОЗ визначаються як малотоксичні і мають ряд переваг над контрастними агентами на основі гадолінію. НОЗ зазнають в організмі біологічного розкладання у клітинах ретикуло-ендотеліальної системи, причому вивільнене залізо включається у гемоглобін еритроцитів. Для лікування залізодефіцитної анемії у хворих із хронічним захворюванням нирок у 2009 році FDA (Food and Drug Administration) був затверджений ferumoxytol. Це ін'єкційний препарат на основі НОЗ розміром 17-31 нм, покритих карбоксиметилдекстраном. Препарат визначається як безпечний і ефективний порівняно із пероральними препаратами заліза.

Впровадження досягнень нанотехнологій в медичну практику дає обнадійливі результати для профілактики, діагностики і лікування різних захворювань.

ЭФИРОМАСЛЯННЫЕ РАСТЕНИЯ В ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Загоруева Л.Л., Павлий В.В., Гогайзель Л.В.
Харьковская медицинская академия последипломного
образования, г. Харьков

Ни для кого не секрет, как пагубно влияет экология и современный образ жизни на здоровье человека. С каждым днем растет понимание того, что от лечения химическими лекарственными средствами пора

переходить к эффективным и нетоксичным природным средствам. Эфирные масла – это не просто приятно пахнущие вещества, а биологически активные соединения с широким спектром действия в отношении организма человека.

Эфирное масло (ЭМ) - отражает индивидуальность и душу растения. Действие ароматов ЭМ на человека осуществляется на уровне высоких и тонких структур, материй. Энергия же ароматических эссенций достигает непосредственно мозга человека и его души, а также воздействует на физические функции. ЭМ - носители информации, имеют свои вибрации, которые могут входить в резонанс тонких полей человека. При вдыхании эфирные масла влияют на тело, душу, разум.

Метод ароматерапии основан на вдыхании ЭМ, которые через органы обоняния, через лимбическую систему передают информацию непосредственно в головной мозг, открывается путь к подсознанию (гипоталамус, гипофиз - главные дирижеры нейроэндокринной регуляции всех процессов). Мысли становятся светлыми и ясными, меняется настроение. Они укрепляют силы самоисцеления, снимают стрессы, успокаивают, тонизируют, гармонизируют, снимают спазмы и воспаление, обезболивают, обновляют клетки организма, усиливают деятельность собственных эндорфинов, улучшают концентрацию внимания и интуицию.

ЭМ могут содержаться в цветках, листьях, стеблях, корнях и корневищах, и т.д. ЭМ содержащиеся в листьях мяты, шалфея, тимьяна, эвкалипта, розмарина, полыни повышают активность биологических процессов, повышают резервы и защиту организма. В цветках жасмина, ромашки, розы, апельсина, герани ЭМ повышают уровень чувств, приводят к гармонии, открывают сердце для восприятия красоты. В кожуре плодов цитрусовых, бергамота - повышают духовность, концентрацию внимания, улучшают обоняние, являются источником света для души, средством от депрессии. В древесине сандала, корицы, в корне имбиря, аира, ириса, дудника ЭМ укрепляют физические силы человека и его связь с Землей.

При нанесении ЭМ на кожу действие распространяется на весь организм. Кожа передает информацию через нервную систему во внутренние органы. Для наружного применения ЭМ 1-3 капли смешивается с 1 ст ложкой транспортного масла и проводят массажи: точечный, меридианальный, сегментарный, общий и т.д. Транспортные масла ореха, ростков пшеницы, кунжута, шиповника, конопли защищают структуру клеток кожи от УФО, препятствуют образованию стрий у беременных, облегчают течение нейродермитов, псориаза. ЭМ розы заживляет раны. Полезны для кожи ЭМ жажоба, миндаля. Кожа лица хорошо воспринимает масло розы, ромашки, лаванды,

омолаживаєт и разглаживаєт кожу масло герани, пихты. Перхоть, ломкость волос устраниєт – масло лаванды, пачули, кипариса. Устраниєт ломкость ногтей масло лимона. Мышечные боли снимаєт масло зверобоя, головные боли - ЭМ лаванды, усталость - ЭМ жасмина, розы, шалфея, депрессию - ЭМ бергамота, апельсина.

Ароматизация в помещении достигается с помощью аромаламп и ароматических свечей. Для улучшения дыхания используются ЭМ сосны, лимона, эвкалипта, ЭМ лимона в низкой дозировке полезно при простуде у детей, при насморке - аромалампа с ЭМ мяты, лимона, для бодрости - ЭМ можжевельника, для улучшения сна - ЭМ жасмина, розы, лаванды, укрепляют иммунную систему ЭМ чайного дерева, лимона, дудника, мануки. Огромна целебная сила эфирных масел и должна она занимать достойное место в лечении и оздоровлении души и тела человека.

ДО ПИТАННЯ ВПЛИВУ ТЕМПЕРАТУРИ СТЕРИЛІЗАЦІЇ НАТРІЮ МЕТАБІСУЛЬФІТУ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ПОЛІЕЛЕКТРОЛІТНОГО ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ З ГЛЮКОЗОЮ «ГЛЮТАЦИН»

Здрайковська М.В., Торхова Т.В.

Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Стабільність є однією з основних умов забезпечення якості лікарських засобів як у процесі виготовлення так і протягом зберігання. В інфузійних розчинах з енергетичними субстратами відбуваються переважно окисно-відновні реакції під впливом температури, кисню, світла та ін.

При підвищеній температурі розчини глюкози піддаються термодеструкції з утворенням багатьох речовин серед яких основним є 5-оксиметилфорфуrol. Концентрація 5-оксиметилфорфуrolу є критерієм розкладу і одним із основних показників якості розчину глюкози для інфузій.

Тому метою нашого дослідження було вивчення впливу температури стерилізації на процеси розкладу глюкози в поліелектролітному інфузійному розчині „Глютацин" та підбір оптимальної концентрації натрію метабісульфіту для забезпечення стабільності досліджуваного розчину.

Для вивчення комплексного впливу стабілізатора і температурного режиму стерилізації нами було виготовлено 7 модельних розчинів по 10 контейнерів кожен з різною концентрацією натрію метабісульфіту.

Кожна серія була поділена на дві частини, перша стерилізована при 105°C-45 хв., друга при 120°C -12хв.

В результаті досліджень було встановлено, що найменші зміни фізико-хімічних показників спостерігалися у модельних розчинах з концентрацією стабілізатора натрію метабісульфіту 0,01% і при застосуванні стерилізації 105°C протягом 45 хв.

При цьому концентрація 5-оксиметилфорфурулу не перевищувала допустимі норми. Отже, використання натрію метабісульфіту і більш м'якого режиму стерилізації дозволяє попередити термодеструкцію глюкози в поліелектролітному інфузійному розчині «Глютацин».

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ВИДОВ РОДА INULA L. ФЛОРЫ УКРАИНЫ

Еренко Е.К., Смойловская Г.П., Мазулин А.В., Гречаная Е.В.
Запорожский государственный медицинский университет,
г. Запорожье

Девясил (*Inula L.*) сем. Сложноцветные (*Asteraceae*) - род многолетних, реже однолетних и двулетних трав, иногда полукустарников, включающий около 200 видов, произрастающих в Европе, Азии и Африке. В Украине самыми распространенными являются: девясил высокий (*Inula helenium L.*), девясил британский (*I. britannica L.*), девясил блоший (*I. conyza L.*), девясил коровяковый (*I. thapsoides L.*), девясил германский (*I. germanica L.*).

Широкое применение в народной медицине Украины получил девясил британский. Препараты из различных частей этого растения используются как жаропонижающие и противовоспалительные, отхаркивающие и противотуберкулёзные, антисептические и ранозаживляющие, мочегонные и потогонные, вяжущие, обволакивающие и противоглистные средства. Известно также желчегонное и желчеобразующее, а также успокаивающее действие препаратов различных видов девясила. Современные исследования, указывают на существенные различия в биологической активности экстрактов подземных и надземных частей, а также отдельных соединений, характерных для корней, листьев и цветков растений рода *Inula*.

При изучении девясила высокого (*Inula helenium L.*) и девясила британского (*I. britannica L.*) открывается их богатый многокомпонентный состав, который на сегодняшний день до конца не изучен и представляют большой интерес в открытии новых и новых компонентов, которые могут

быть полезными при лечении многих заболеваний.

Сесквитерпеновые лактоны, характерные для корней *I. helenium*, обладают выраженной противогрибковой активностью в отношении ряда дерматофитов и антибактериальной активностью в отношении *Mycobacterium tuberculosis in vitro*. Хорошо документирована антипролиферативная активность сесквитерпеновых лактонов корней *I. helenium* в отношении ряда культур опухолевых клеток человека *in vitro*.

Показано, что экстракт цветков *I. britannica* содержит ряд флавоноидов, проявляющих существенную антиоксидантную активность. Детальные исследования показали, что три из этих соединений – патулетин, непетин и аксилларин - обладают способностью предотвращать гибель нейронов в первичной культуре коры головного мозга.

Предполагается, что влияние экстракта цветов *I. britannica* на иммунный ответ организма осуществляется за счёт воздействия на дифференциацию Т-лимфоцитов и регуляцию баланса Th1/Th2.

Ряд сесквитерпеновых лактонов надземных частей *I. britannica* обладают цитотоксическим действием в отношении различных линий опухолевых клеток человека.

Общими свойствами компонентов корней и надземных частей двух видов девясила, вероятно, являются фунгицидное (фунгистатическое) и цитотоксическое (антипролиферативное) действие. Отличительной особенностью экстрактов цветков девясила следует признать наличие у них abortивной (лютеолитической) и нейропротекторной активности.

Целью работы явилось сравнительное исследование действия экстрактов цветков, листьев и корней девясила высокого (*I. helenium*), а также сравнительное изучение действия экстрактов цветков девясила высокого, девясила британского (*I. britannica*).

Для приготовления водных экстрактов (настоев) использовали высушенные цветки, листья и корни девясила высокого (*I. helenium*), собранного в Запорожской области, а также, цветки девясила высокого, собранного в Запорожской области, цветки девясила британского (*I. britannica*).

Известны результаты сравнения действия экстрактов цветков различных видов девясила. Как следует из этих результатов, настои цветков двух видов девясила (*I. helenium*, *I. britannica*) достоверно снижают выраженность наркотического действия этанола, что представляет большой интерес для дальнейшего детального изучения флавоноидного состава, который обладает антиоксидантной активностью.

Анализ имеющихся публикаций в настоящее время не позволяет высказать однозначного предположения о природе этих соединений.

Нельзя исключить, что ими могут являться флавоноиды надземных частей растения, обладающие нейропротекторными свойствами.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ГЕЛЕУТВОРЮВАЧІВ НА АНТИМІКРОБНУ АКТИВНІСТЬ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З КОМПЛЕКСОМ БАКТЕРІОФАГІВ

Іванов В. А., Стрельников Л. С., Стрілець О. П.,
Ткач М. М., Баранов Д.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Одним із найбільш перспективних методів боротьби з резистентністю мікроорганізмів є фаготерапія. Сучасний фармацевтичний ринок пропонує комплекс бактеріофагів для місцевого застосування лише у вигляді розчину. Для зручності застосування у медичній практиці для лікування гнійних ран оптимальною може вважатися м'яка лікарська форма у вигляді гелю з комплексом бактеріофагів.

Метою даної роботи було мікробіологічне обґрунтування марки та концентрації карбополу в якості гелеутворювача для створення гелю з комплексом бактеріофагів для лікування гнійно-запальних захворювань шкіри.

Активність гелів з комплексом бактеріофагів досліджувалась двома методами: Аппельмана та дифузії в агар відносно тест-культур *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Для створення гелів були використані карбополи марок Ultrez 10, Ultrez 20, ETD 2020, ETD 2050. Протимікробна активність за методом Аппельмана усіх зразків гелю суттєво не відрізнялася від активності вихідного розчину комплексу бактеріофагів. Це означає, що всі досліджувані марки карбополів практично не впливають на титр бактеріофагів.

Дослідження гелів методом дифузії в агар встановило, що гелі, виготовлені на основі карбополу марки ETD 2020, мали найбільші зони затримки росту та відповідно протимікробну активність відносно тест-культур у порівнянні з іншими зразками, які були виготовлені на карбополах марок Ultrez 10, 20 та ETD 2050. Карбопол ETD 2020 в концентрації 1% призводив до утворення гелю з найвищою антимікробною активністю. Кратність підвищення дифузійної активності даного зразка у порівнянні із розчином комплексу бактеріофагів становила 1,64 для *S. aureus* та 1,52 для *P. aeruginosa*. Таким чином, карбопол марки ETD 2020 є найбільш перспективним для подальших досліджень із розробки гелю з комплексом бактеріофагів.

ПОШУК АНТИОКСИДАНТІВ ТА АНТИГІПОКСАНТІВ СЕРЕД 1,8-ДИЗАМІЩЕНИХ ТЕОБРОМІНУ

Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Самура Б. А., Александрова К. В.
Запорізький державний медичний університет, м.Запоріжжя

Доведено, що оксидативний стрес відіграє важливу роль в патогенезі кардіоміопатії, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, ішемічного й геморагічного інсультів, гострих порушень регіонального й загального кровообігу. Крім того, вважають, що оксидативний стрес має велике значення в процесі старіння. Встановлено, що в осіб похилого віку знижується рівень антиоксидантного захисту (АОЗ), що веде до накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). З віком також збільшується концентрація ЛПНЩ крові, що в поєднанні з підвищенням концентрації ліпідних перекисів сприяє розвитку атеросклерозу, який є фактором ризику серцево-судинних захворювань. Пусковим фактором порушень вільнорадикального окиснення (ВРО) та АОЗ часто є гіпоксія. Це обумовлено тим, що жирні кислоти, що забезпечують на 75-80% енергетичні потреби міокарда, засвоюються тільки при його достатньому забезпеченні киснем шляхом окисного фосфорилування. Таким чином, гіпоксія і збільшення енергетичних витрат міокарда стимулюють активність симпатoadреналової системи і ліполіз з надмірною мобілізацією жирних кислот. Збільшення в крові концентрації неутилізованих вільних жирних кислот призводить до активації ВРО. Виходячи з вище наведеного, можна сказати, що проблема з розробки оригінальних вітчизняних препаратів антиоксидантної та антигіпоксичної дії є актуальною та перспективною.

З метою розширення ряду біологічно активних сполук серед похідних ксантину нами був синтезований масив 1-R-8-аміно-, тіо-, гідразинотеобромінів.

Будова отриманих сполук підтверджена даними ІЧ-, ПМР-спектроскопії. Вивчення антигіпоксичної активності проводили в умовах гострої нормобаричної гіпоксії. Антиоксидантна активність (АОА) вивчалась *in vitro* на моделі неферментного ініціювання вільнорадикального окиснення Fe^{2+} . Встановлено, що більшість синтезованих сполук за показниками АОА та антигіпоксичної дії перевищують еталони порівняння (мексідол, дибунол, аскорбінову кислоту). Робота в даному напрямку триває.

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ НА ОСНОВЕ 2-(3-МЕТИЛ-2,6-ДИОКСО-2,3,6,7-ТЕТРАГИДРО-1Н-ПУРИН-8-

ИЛ)ЭТАНОВОЙ КИСЛОТЫ

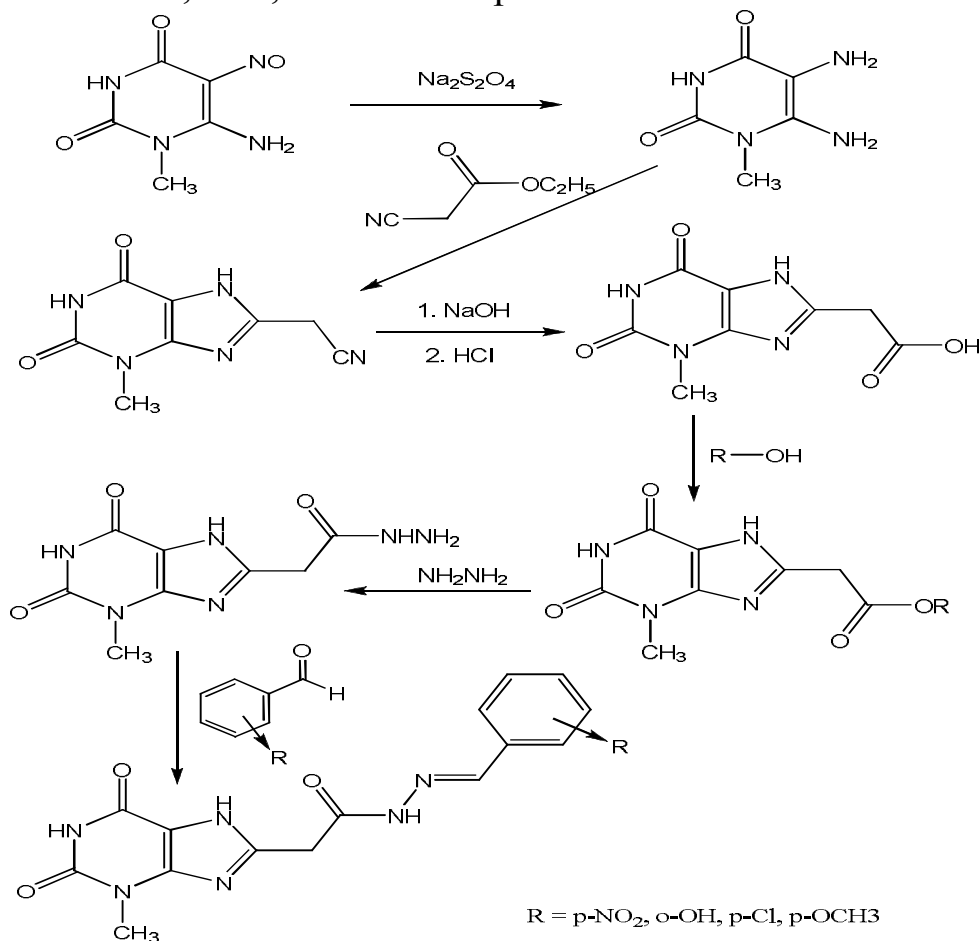
Казунин М.С., Прийменко А.О., Васильев Д.А.,
Прийменко Б.А., Самура Б.А., Таран А.В.

Запорожский государственный медицинский университет

Современная фармацевтическая промышленность Украины нуждается в высокоэффективных и малотоксичных средствах сердечно-сосудистого, диуретического, нейротропного, противоопухолевого и других видов фармакологического действия.

С целью поиска потенциальных БАВ в ряду производных ксантина нами предложен метод синтеза 2-(3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетра-гидро-1Н-пурин-8-ил)этановой кислоты, на основе которой проведен ряд химических превращений.

Строение полученных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ПМР- спектроскопии.



Исследования в области производных ксантина продолжаются.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**

Качук Ю.В., Сербина И.М., Калашникова В.С.
Харьковская медицинская академия последипломного образования,
г. Харьков

В настоящее время общепризнано, что только комплексный подход к лечению больных атопическим дерматитом (АД) позволяет добиться быстрого и эффективного достижения состояния клинической ремиссии. Актуальны рациональные терапевтические программы, включающие средства лечебного ухода за кожей и местные противовоспалительные препараты, комплекс элиминационных мер, а также средства системной фармакотерапии.

Местная терапия является важной составляющей комплексного лечения, она направлена на купирование проявлений кожной аллергии, устранение зуда, восстановление поврежденного эпителия и улучшение барьерных функций кожи, а также лечение вторичной инфекции. Однако в последнее время все чаще выявляются случаи тяжелого течения АД, резистентного к традиционной наружной терапии. В этой связи назначение топических глюкокортикостероидов (ГКС) в ряде случаев нужно признать необходимым.

Топические ГКС действуют на раннюю и позднюю фазы аллергической реакции и обладают мощным противовоспалительным и мембраностабилизирующим эффектами. «Тандем-терапией» назначаются препараты, устраняющие сухость, шелушение и кожный зуд. Примером такой терапии может быть применения препарата 0,05% флютиказона пропионата (Кутивейт) и эмолиентов Ойлатум (на основе жидкого парафина и поливинилпирролидона, которые формируют тонкую пленку на поверхности кожи и предотвращают потерю влаги).

В нашей клинике было пролечено 32 детей в возрасте от 3 мес. до 14 лет с диагнозом атопический дерматит в стадии обострения с применением на фоне традиционной системной терапии наружной тандем-терапии кремами Кутивейт и Ойлатум. Комплексное лечение больных АД с использованием данных препаратов позволило значительно повысить эффективность проводимого лечения. После купирования обострения применение эмолиентов Ойлатум позволило добиться пролонгирования клинической ремиссии и осуществлять контроль за течением заболевания.

ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ЗАМЕЩЕННЫХ 4-НИТРО-N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Кашута В.Е.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Важной проблемой современной экспериментальной фармакологии является создание более эффективных и безопасных антипсихотических препаратов. На организм человека антипсихотические препараты проявляют успокаивающее, противорвотное действие, снимают чувство страха, агрессивности, потенцируют действие снотворных, наркотических препаратов, а также ненаркотических анальгетиков и др.

Достижением современной психофармакологии стало появление нового поколения антипсихотических препаратов: рисперидона, оланзапина и других. Несмотря на их эффективность, они могут проявлять побочные эффекты: экстрапирамидные расстройства, ортостатическую гипотензию, сонливость, тахикардию, диспепсические явления и др. В связи с этим поиск новых психотропных средств является актуальной проблемой для фармакологической коррекции различных расстройств психического состояния больных.

Целью исследования было изучение антипсихотической и психостимулирующей активности новых веществ в ряду впервые синтезированных замещенных 4-нитро-N-фенилантра-ниловой кислоты.

Изучение антипсихотической и психостимулирующей активности проведено по тесту взаимодействия замещенных 4-нитро-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 1-8) с барбитуратами. Анализ результатов изучения антипсихотической и психостимулирующей активности показал, что наибольший антипсихотический эффект оказывало соединение 6, которое в дозе 2,45 мг/кг вызывало увеличение продолжительности этаминал-натриевого сна на 86% и превосходило действие аминазина на 16,5%. Замена в фенильном фрагменте молекулы 4-нитро-N-фенилантраниловой кислоты 3,4-диметильного (соед. 6) радикала на атом водорода (соед. 1), 3-метоксигруппу (соед. 7) и 2-метоксильный (соед. 2) заместители приводит к уменьшению антипсихотической активности исследуемых веществ.

Введение во 2-е или 3-е положение фенильного фрагмента молекулы 4-нитро-N-фенилантраниловой кислоты атома хлора (соед. 4, 8) приводит к проявлению психостимулирующего эффекта. Психостимулирующая активность соединений 4 и 8 уступают действию кофеин-бензоат натрия.

Таким образом, впервые синтезированные замещенные 4-нитро-N-фенилантраниловой кислоты являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе

высокоактивных фармакологических веществ, обладающих психотропной активностью.

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 4-СУЛЬФОМОИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ И ГАЛОИДБОИЗОЙНОЙ КИСЛОТ

Кашута В.Е., Бышенко В.В., Таран А.В., Самура Б.А.
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Результаты компьютерного прогноза возможных видов фармакологической активности свидетельствуют о высокой вероятности наличия у метиловых эфиров 4-сульфамойл-N-фенилантраниловой и бензойной кислот анальгетических свойств, что послужило основанием для проведения данных исследований.

Анальгетическую активность метиловых эфиров 4-сульфа-моил-N-фениллантраниловой исследовали на модели “уксусных корчей” в опытах на белых крысах линии Вистар массой 140-180 г. Уменьшение количества корчей у опытных животных, по сравнению с контрольной группой, служило показателем анальгетических свойств веществ изучаемых веществ.

В ряду метиловых эфиров 4-сульфамойл-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 11-17) тенденцию к проявлению антиноцицептивного действия проявили соединения 11, 12 и 14, которые снижают число уксусных корчей на 7,5-19,7%. Замена в 4-м положении фенильного кольца метильного радикала (соед. 12) на 2,5 диметильный (соед. 14) или атом водорода (соед. 11) приводит к уменьшению антиноцицептивной активности. Введение во 2-е положение фенильного кольца 2-мет-оксигруппы (соед. 14) и 3- или 4-нитрогруппы (соед. 16 и 17 соответственно) приводит к утрате анальгетических свойств. Соединения 18-21, содержащие в сульфамойльном фрагменте метильный (соед. 18, 19) или этилоксильный (соед. 20,21) радикалы проявили умеренную диуретическую активность. Замена в фенильном кольце 2'-метильного радикала (соед. 18, 20) на 2'- или 4-метоксильный радикал (соед. 19, 21) приводит к утрате анальгетического эффекта. Введение в фенильное ядро молекулы 3,5-диметильного (соед. 28) и 2,5'-диметильного (соед. 29) радикалов в ряду 5-диэтилсульфамойльных замещенных N-фенилантраниловой кислоты также приводит к утрате антиноцицептивных свойств изучаемых соединений.

Умеренное анальгетическое действие было обнаружено у сульфамойльных производных галоидбоизойной кислоты. Так, бромзамещенные, диметилсульфамойльные производные бензойной

кислоты угнетают раздражающее действие уксусной кислоты. Под их влиянием у животных наблюдали уменьшение количества уксусных корчей у белых крыс на 9-24% (соед. 47, 48, 49). Вещества, содержащие карбоксильный (соед. 44), карбомоильный (соед. 45) и метильный (соед. 46) радикалы не снижают анальгетическое действие веществ.

Установлено, из всех изученных метиловых эфиров 4-суль-фамоил-N-фенилантраниловой кислоты наибольшей анальгетической активностью обладает соединение 32, которое было отобрано для дальнейшего изучения специфической активности и безопасности.

Таким образом, синтетические производные N-фенилантраниловой и бензойной кислот являются перспективной группой органических соединений для дальнейшего целенаправленного проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе фармакологических веществ обладающих противовоспалительными свойствами.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 7,8-ДИАЛКИЛАМИНО-3-МЕТИЛКСАНТИНОВ С БАРБИТУРАТАМИ

Киреев И.В., Корниенко В.И., Самура Б.А.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Актуальной проблемой психофармакологии остается поиск новых препаратов обладающих высокой нейротропной активностью.

Целью работы было изучение влияния дизамещенных 7-алкил-8-диалкиламиноксантинов на продолжительность барбитурового сна.

В ряду 7-алкил-8-аминоксантинов (соед. 1-4) антипсихотическое действие оказало соединение 1, которое, в дозе 31,2 мг/кг, увеличивало продолжительность наркотического сна на 89,9% ($p < 0,05$). Замена в 7-м положении молекулы 7-алкил-8-аминоксантинов этильного (соед. 1) радикала на бензильный (соед. 4) заместитель приводит к снижению депримирующей активности. Введение в 7-е положение пентильного (соед. 2) и гексильного (соед. 3) заместителей способствует проявлению психостимулирующей активности. Наибольший антагонизм к действию этаминал-натрия оказало соединение 3 – 7-гексил-8-аминоксантин, которое характеризовалась статистически достоверным уменьшением продолжительности барбитурового сна у животных на 49% ($p < 0,05$).

Установлено, что большинство замещенных 3-метил-7-алкил-8-N,N-диалкиламиноксантинов (соед. 1-18) проявляют синергизм к наркотическому действию этаминал-натрия. Среди соединений 2-7 выраженное потенцирующее действие барбитуратов оказало соединение

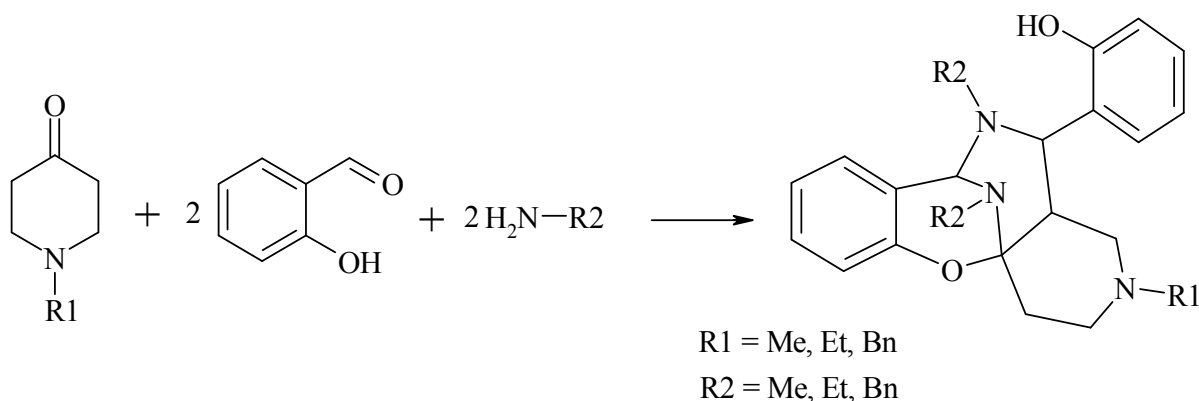
5, которое, в дозе 7,7 мг/кг, вызывало увеличение продолжительности действия этаминал-натриевого сна на 107,5%. Замена в 7-ом положении молекулы 7-алкил-8-N,N-диэтиламиноксантинов β -феноксипропиловый (соед. 5) радикала на β -гидрокси- γ -феноксипропиловый (соед. 6) и γ -хлорбутиловый (соед. 4) заместители приводит к уменьшению длительности синергетического действия данных веществ. Введение в аминогруппу молекулы 7-алкил-8-N,N-диэтиламиноксантинов находящуюся в 8-м положении двух β -оксиэтиловых (соед. 8-12) радикалов вместо двух диэтиловых (соед. 2-7) заместителей приводит к уменьшению длительности бокового положения и проявлению депримирующего эффекта.

Замена в аминогруппе молекулы 7-алкил-8-N,N-диэтиламино-ксантинов одного β -оксиэтиловый (соед. 8-12) радикала на бензиловый (соед. 13-18) приводит к потенцированию действия барбитуратов. Наибольший антипсихотический эффект проявило соединение 15, которое вызвало увеличение продолжительности этаминал-натриевого сна на 108,7%. Замена в 7 положении β,γ -диокси-пропиловый (соед. 15) радикала на β -гидрокси- γ -феноксипропиловый (соед. 16) заместитель уменьшает пролонгирующее действие барбитуратов.

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 3,4,5,6-ТЕТРАГІДРО-2H-2,6-ЕПІМІНО-1,5- БЕНЗОКСАЗОЦИНУ

Коваленко С.С., Заремба О.В., Коваленко С.М., Черних В.П.
Національний фармацевтичний університет, м.Харків

На сьогодні пошук нових БАР серед синтетичних сполук є вельми актуальним. Мультикомпонентні “one-pot” реакції привертають найбільшу увагу, оскільки потребують найменших зусиль у порівнянні з багатостадійними синтезами. Крім того, даний метод дозволяє побудувати деякі складні гетероциклічні системи, які на сьогодні неможливо отримати іншими методами, такі як наприклад 3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-епіміно-1,5-бензоксазоцини. Продовжуючи дослідження кафедри в даному напрямку, нами було вивчено перебіг реакції:



В рамках програми Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я «пошук БАР проти збудників тропічних хвороб» було вивчено біологічну активність деяких з отриманих речовин. Випробування *in vitro* сполук проти Chagas (*T. cruzi* Tulahuen C4 (LacZ)), Malaria (*P. falciparum* GHA), НАТ (*T.b. brucei* Squib 427), Leish macro (*L. infantum* МНОМ/МА/ВЕ/67) не показали перспективних результатів, оскільки $IC_{50} > 64 \mu\text{M}$. Випробування *in vitro* по відношенню до Oncho (*O. lienalis microfilaria*) та Schisto (*S. mansoni* Egyptian sambon) показали, що деякі сполуки при концентрації $12,5 \mu\text{M}$ визивають 100% зменшення рухливості гельмінту та є перспективними для подальшого тестування з метою пошуку ефективного протигельмінтного засобу.

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, КОТОРЫЕ ПРОВОДЯТСЯ С ПРИВЛЕЧЕНИЕМ ДЕТЕЙ

Ковтун Л.И., Николаева В.В., Распутняк С.С.

ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины», Киев

Клинические испытания (КИ) являются обязательным видом доказательства эффективности и безопасности лекарственных средств (ЛС).

Несмотря на то, что детская популяция представляет значительную часть всего населения, большинство ЛС разрабатываются и исследуются исключительно для применения у взрослых. Ребенка нельзя рассматривать как уменьшенную копию взрослого человека.

Дети имеют ряд физиологических и психологических особенностей, связанных с ростом и развитием организма, которые определяют характер фармакокинетики и фармакодинамики ЛС. Кроме того, особенностью детского развивающегося организма является созревание различных ферментативных и рецепторных систем, на которые воздействуют ЛС. У детей разного возраста могут возникать разные реакции на лекарственные вещества, как количественные, так и

качественные. Кроме того, существует ряд заболеваний, которые встречаются только в детском возрасте.

Отличия между детской и взрослой популяцией, а также между детьми различных возрастных групп является основным фактором, определяющим необходимость проведения КИ ЛС в педиатрии как с учетом физиологических особенностей организма, так и возраста ребенка.

Во всем мире, и в Украине в том числе, существует острая необходимость разработки новых и более детальное изучения уже существующих на рынке ЛС для использования в педиатрии.

Для улучшения работы по проведению КИ в области педиатрии 12 декабря 2006г. ЕС было принято Постановление (ЕС) № 1901/2006 Европейского парламента и Совета «О лекарственных средствах для применения в педиатрии и дополняющее Постановление (ЕЭС) № 1768/92, Директиву 2001/20/ЕС, Директиву 2001/83/ЕС и Постановление (ЕС) № 726/2004» и Постановление (ЕС) Европейского парламента и Совета № 1902/2006. Цель данных документов – облегчить разработку и повысить доступность ЛС для использования в педиатрической популяции, а также для улучшения информации о применении ЛС в различных педиатрических группах. Подчеркивая актуальность этой проблемы, ВОЗ определила необходимость создания безопасных, эффективных и доступных ЛС для детей в качестве приоритета, о чем свидетельствует резолюция Всемирной Ассамблеи здравоохранения ВНА.60.20, принятая 23 мая 2007 года «Лучшие лекарства для детей». Как правило, КИ ЛС у детей должны предшествовать исследования препарата у взрослой популяции и тщательный анализ полученных данных. Полученные результаты у взрослых являются основой для планирования исследований у детей. При планировании таких исследований с участием детей должны использоваться современные знания в области педиатрической фармакологии.

В Украине КИ с привлечением детей проводятся в строгом соответствии существующей нормативно-правовой базе и только после детального рассмотрения материалов КИ экспертами ГП «Государственный экспертный центр» МЗ Украины и Центральной комиссией по вопросам этики МЗ Украины.

За период с 2006 г. по 2010 г. было одобрено 101 КИ для проведения в Украине с участием детей различной возрастной категории. Из них 94 международных многоцентровых КИ (2006 - 15 КИ; 2007 – 17 КИ; 2008 – 20 КИ; 2009 – 19 КИ; 2010 – 23 КИ) и 7 КИ ЛС отечественного производства (2006 -3 КИ; 2007 – 1 КИ; 2008 – 2 КИ; 2009 –0 КИ; 2010 – 1 КИ.). Как правило, одобренные КИ для проведения у детей были III фазы. То есть, на этапе, когда

ЛС було уже вивчено з привертанням врослої популяції і були отримані певні дані по безпеці і ефективності вивчаемого препарату. В останнє час найбільш часто проводяться КІ з участю дітей в області психіатрії і неврології, пульмонології, кардіології, ендокринології, гематології, що відповідає необхідності створення ефективних і безпечних ЛС для дітей різних вікових груп в цих областях медицини.

В теж час, незважаючи на життєву необхідність широкого проведення КІ як нових, так і генерических ЛС, ні інтереси науки, ні інтереси фармацевтичних компаній, ні інтереси клінічної фармакології в цілому не повинні бути вище прав і інтересів дитини.

ВПЛИВ НОВОГО ПОХІДНОГО (2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-2-ОКСІОЦТОВОЇ КИСЛОТИ НА СТАН СПЕРМАТОГЕНЕЗУ ЩУРІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦИСТИТУ, УСКЛАДНЕНОГО ПРОСТАТИТОМ

Кононенко Н.М., Маркін П.М.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Метою даного дослідження стало вивчення впливу нового похідного (2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтової кислоти, з умовною назвою «Оксіпрост» на показники сперматогенезу щурів на моделі запалення органів сечостатевої системи, викликаних кріотравмою.

Досліди проведені на 40 нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 250-300 г. Експериментальний простатит з циститом викликали шляхом локального струменевого зрошення сечового міхура та обох вентральних частин із перешийком передміхурової залози хлоретиллом протягом 30 с. На 10-ту добу після кріотравми в суспензії епідидимусу визначали морфо-функціональні показники сперматогенезу загальноприйнятими методами. Одержані результати показали, що після кріотравми у тварин розвивався запальний процес у сечовому міхурі, сечовивідному каналі та простаті, про що свідчила макроскопія сечостатевих органів. Запальний процес викликав погіршення стану зрілих сперматозоїдів: зниження концентрації на 67%, зменшення часу збереження рухливості - на 37% і кількості рухливих форм - на 54%, збільшення кількості патологічних форм - на 40%; погіршувалися показники кислотної та осмотичної резистентності. Застосування оксіпросту нормалізувало всі показники сперматогенезу до рівня

інтактних тварин. Так, порівняно з контрольною патологією концентрація сперматозоїдів збільшувалася на 90%, час збереження рухливості та відсоток рухливих форм - відповідно на 63 і 76%. Під впливом досліджуваної субстанції зменшувалася кількість патологічно змінених сперматозоїдів на 24%, в позитивний бік змінювалася кислотна й осмотична резистентність.

Цистенал в умовах даної патології також значно покращував стан статевих клітин: концентрація і час рухливості сперматозоїдів збільшувався на 63 і 33% відповідно, рухливих форм - на 77%, кількість патологічних форм зменшувалася на 13%.

Таким чином, в умовах експериментального циститу, ускладненого простатитом, оксіпрост позитивно впливає на стан сперматогенезу, що зумовлено запобіганням розвитку запального ураження репродуктивних органів.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВАЛЕРИАНЫ

Корниевский Ю.И., Фурса Н.С., Корниевская В.Г., Панченко С.В.

Запорожский государственный медицинский университет
Ярославская государственная медицинская академия, Россия

Богатый химический состав обуславливает широту медицинского применения валерианы, прежде всего как мягкого успокаивающего, общепризнанного безвредного и способствующего сну средства. Оно представляет собой классический гипнотический фитотранквилизатор, проявляющий (подобно самым распространенным по частоте применения препаратам - производным бенздиазепина) транквилизирующие свойства, выражающиеся преимущественно в анксиолитическом, антифобическом, противосудорожном, антиагрессивном, антидепрессивном, антистрессовом эффектах. Валериана ускоряет процесс засыпания, углубляет сон, пролонгирует на 30-50% действие снотворных, потенцирует влияние седативных, противосудорожных и других средств.

Механизм эффектов валерианы постоянно дискутируется. Особенности его психофармакологического спектра окончательно не выяснены. Для валерианы характерна двухфазность действия. В малых дозах она оказывает местное стимулирующее действие на ЦНС, повышая работоспособность и увеличивая концентрацию внимания, памяти; в больших дозах под её влиянием происходит угнетение ЦНС,

снижается рефлекторная возбудимость в центральных отделах с одновременным усилением тормозных процессов в нейронах кортикальных и субкортикальных структур головного мозга.

Важнейшее достоинство валерианы заключается в том, что она восполняет и поддерживает психическую энергию. В виде различных лекарственных форм, в частности биологически активных добавок к пище и сборов, её используют в лечении болезней нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем. Так, валериана показана при лечении тревожных, соматоформных, личностных расстройств, неврастении, расстройствах адаптации, сна.

Кроме того, она благотворно влияет при головных болях мышечного напряжения, сосудистого и психогенного характера, на невротоподобные и психопатоподобные состояния, вызванные инфекциями, интоксикациями, черепно-мозговыми травмами и пр. При более тяжелых расстройствах ЦНС валериана используется в качестве дополнительного средства для потенцирования нейролептиков седативного спектра, атипичных нейролептиков, а также антидепрессантов и транквилизаторов.

Наряду с успокаивающими свойствами валереновая кислота проявляет спазмолитическую активность и антиаритмический эффект. По выраженности спазмолитической активности она в 3 раза превосходит папаверин. Её содержание в образцах валерианового корня отечественного происхождения находится в пределах 2,89 - 4,26% и значительно ниже - в препаратах из него. В густом экстракте концентрация составляла 2,31-2,72%, в настойках - 0,34- 0,69% и драже - 0,30 - 0,40%. Наиболее широкое медицинское применение находят водные извлечения валерианы (настой, отвар, мацерат), однако, окончательно не выяснено значение таких её компонентов, переходящих в водное извлечение, как ГАМК и глутаминовая кислота, участвующих в передаче нервных импульсов, а также изовалериановой кислоты, изменяющей переход импульсов от коры к подкорке, подавляющей эмоции и оказывающей на гипоталамус действие подобно аминазину. С другой стороны, седативное действие водных извлечений, по-видимому, связано не с нативными валепотриатами, а с продуктами их распада, образующимися уже на начальных стадиях приготовления настоев и отваров.

К тому же балдринал, гомобалдринал и валтроксал более активны, чем нативные валтрат и дигидровалтрат. Мацерат, приготовленный настаиванием корневищ с корнями в воде при

комнатной температуре, считают эффективнее настоя, приготовленного по методике Государственной Фармакопеи, т. е. при нагревании.

Следовательно, лекарственная форма имеет существенное значение для проявления терапевтического, в том числе и снотворного, эффекта валерианы. Её сочетания с другими растениями в виде биологически активных добавок к пище или лечебных сборов могут способствовать его большей или меньшей выраженности, т.е. умелое комбинирование различных видов лекарственного сырья важный фактор в устранении нарушений сна и бессонницы.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ФОРМІ ГЕЛІВ

Косяченко Н.М., Вишнеvsька Л.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Запальні хвороби опорно-рухового апарату широко розповсюджені, вражають людей різного віку, часто супроводжуються тяжкими клінічними проявами, також є причинами часткової або повної втрати працездатності великої кількості хворих. В Україні вони посідають третє місце після захворювань системи кровообігу і травлення. За ініціативою Всесвітньої організації охорони здоров'я перша декада другого тисячоліття оголошена декадою, присвяченою патології кістково-м'язової системи та сполучних тканин.

Номенклатура м'яких лікарських форм для лікування запальних хвороб опорно-рухового апарату на фармацевтичному ринку України представлена переважно препаратами закордонних фірм. Тому актуальним є обґрунтування методологічного підходу до створення лікарських засобів у формі гелів із субстанціями природного походження із науковим обґрунтуванням їх складу, показників якості та технології.

При розробці сучасних лікарських препаратів гелеподібної форми випуску сформувався методологічний підхід, який включає наступні етапи: вибір гелеутворювача/чів та розробка гелевої основи; дослідження реологічних властивостей гелевої основи в залежності від різних параметрів (концентрація гелеутворювача, складу дисперсійного середовища, значення рН, температури); обґрунтування вибору активних речовин та особливості їх ведення до основи (дослідження розчинності та стабільності біологічно активних речовин при заданих параметрах); обґрунтування вибору допоміжних речовин та особливості їх ведення до основи (структурно-механічні, фізико-хімічні та ін.

дослідження); вивчення осмотичних властивостей гелю; обґрунтування необхідності введення антимікробного консерванту та його концентрація (вивчення ефективності дії консерванту у засобі); розробка раціональної технології та технологічного регламенту гелю; проведення доклінічних досліджень гелю; розробка методик аналізу та вибір критеріїв контролю якості; дослідження стабільності розробленого засобу і встановлення терміну його придатності, при необхідності вибір оптимального пакування (на даний час більшість гелів випускаються в тубах).

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ РАСТИТЕЛЬНЫХ АДАПТОГЕНОВ

Кохан С.Т., Кривошеева Е.М.

Читинский государственный университет, г.Чита, Россия

Актуальной задачей современной медицинской науки является поиск биологически активных веществ с иммуномодулирующей, антиоксидантной, антигипоксической активностью. В данном аспекте наибольший интерес представляют растительные адаптогены, так как они легко включаются в биохимические процессы организма человека, оказывают многостороннее, мягкое, регулирующее и безопасное действие на организм человека при длительном использовании.

Молочай Фишера *Euphorbia Fischeriana Stend.* – многолетнее травянистое растение, распространенное в Юго-восточных районах Забайкалья, Северной Монголии, Китае.

При изучении химического состава в корнях обнаружены сапонины, флавоноиды, дубильные вещества, аскорбиновая кислота, кумарины, гликозиды, большое содержание селена, феногликозиды, обладающие антиоксидантными свойствами и выводящими из организма соли тяжелых металлов, радионуклиды и другие токсины.

Астрагал шерстистоцветковый (*Astragalus dasyanthus Pall*, семейство бобовые – *Fabaceae*) травянистое многолетнее растение семейства бобовых. Трава астрагала шерстистоцветкового содержит тритерпеновые сапонины, полисахариды, флавоноиды (кверцетин, изорамнетин, кемпферол и их гликозиды), микроэлементы, в том числе большое количество селена, витамины А, Е, С; биофлавоноиды, полисахариды, терпены.

Женьшень (*Panax ginseng*) используется Восточной медициной уже несколько тысячелетий. Гликозиды (гинсенозиды), обладающие преимущественно антиоксидантным действием.

Целью нашего исследования явилось изучение роли препаратов, полученных из корня молочая Фишера, астрагала и женьшеня в регуляции процессов перекисного окисления липидов и антирадикальной защиты при нормоксии и гиперкапнической нормобарической гипоксии. Исследования проводили на 150 белых лабораторных крысах средней массой $168,0 \pm 20$ г, которые были разделены на 10 групп по 10 в каждой для оценки активности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Все опытные животные получали в течение 5 суток исследуемые препараты. Дозы экстракта и настойки молочая Фишера были определены в предварительных исследованиях на острую токсичность. Гиперкапническую нормобарическую гипоксию моделировали методом Ковалева Г.В. (1990) в условиях гермокамеры. Первая группа была контрольной, животным вводили изотонический раствор хлорида натрия 0,1 мл /100 г внутривенно. Второй группе вводили НМФ 0,1 мл /100 г внутривенно, третьей - ЭМФ 0,1 мл /100 г, четвертой – НЖ 0,1 мл /100 г внутривенно, пятой – НАЖ 0,1 мл /100 г внутривенно. 6 группа животных была подвергнута нормобарической гиперкапнической гипоксии в гермокамере. 7 группа получала НМФ и подвергалась гипоксии, 8 группа получала ЭМФ и подвергалась гипоксическому воздействию. 9-я группа животных получала НЖ и подвергалась гипоксическому воздействию, 10-я группа получала НАЖ и подвергалась гипоксии.

Исследование изменения активности в системе ПОЛ - АОЗ показало, что в условиях нормоксии экстракт и настойка молочая Фишера, НЖ и НАЖ достоверно снижали содержание ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) в сыворотке.

Без действия гипоксического фактора наиболее выражены антиоксидантные свойства были у ЭМФ (содержание ТБК-АП снизилось на 69% при возрастании антиоксидантной активности на 58%) и у НАЖ (снижение ТБК-АП на 62%, увеличение антиоксидантной активности на 54%). Наиболее выраженное действие исследуемых препаратов наблюдалось в условиях гипоксии. Так, НМФ снижала концентрацию ТБК-АП на 86%, ЭМФ – на 71% НЖ – на 56%, НАЖ – на 68% по сравнению с контролем по гипоксии.

Уменьшение концентрации ТБК-активных продуктов при гипоксии коррелировало с повышением активности антиоксидантной защиты (АОЗ). По данным хемиллюминограммы, антиоксидантный фон увеличивался при введении НМФ на 89%, ЭМФ – на 67%, НЖ – на 43%, НАЖ – на 59% по сравнению с контролем.

Наличие выраженных антиоксидантных свойств у исследуемых растительных адаптогенов объясняется высоким содержанием

флавоноидов. Антиоксидантний механізм дії флавоноидов ґрунтується на здатності захищати стінки капілярів від пошкоджуючого дії вільних радикалів шляхом нейтралізації активних форм кисню та обриву ланцюгових вільнорадикальних реакцій. Крім флавоноидов, велике вплив на антиоксидантну активність має селен, який входить до складу селензалежної глутатіонпероксидази, інактивуючої активні форми кисню.

Також досліджувані адаптогени містять сапоніни, які виступають як пастки вільних радикалів та цілий комплекс допоміжних антиоксидантів, таких як токоферол, аскорбат, антраценпохідні.

Таким чином, нами отримані дані про наявність виражених антиоксидантних властивостей у досліджуваних адаптогенах, найбільш виражених у екстракті молочая Фішера.

ЕФЕКТИ ПРЕДУКТАЛА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПОШКОДЖЕННІ ПЕЧІНКИ

Крижна С.І., Березнякова А.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

На сьогодні, широке використання населенням лікарських засобів (самолікування або необґрунтоване їх застосування) призводить до різного ступеню ураження печінки (гепатити і цироз). На зростання захворюваності даною патологією вказується у матеріалах ВОЗ. Однією з причин називається застосування ядохімікатів у сільському господарстві та наявністю сорних рослин у складі злаків. Так, геліотрин – основний алкалоїд пірролізидинового ряду, має виражений гепатотоксичний ефект. Ступінь пошкодження та виникнення некротичних змін в гепатоциті буде залежати від рівня збереженого енергетичного обміну. Метою даної роботи стало дослідження впливу антиангіального засобу, коректора енергетичного метаболізму в клітині предукталу на стан печінки шляхом дослідження рівня трансаміназ при експериментальному її пошкодженні.

Експерименти виконано на 30 білих щурах-самцях масою 220-250 г. В першій групі з експериментальним гепатитом геліотрин вводили тваринам внутрішньошлунково в дозі 30 мг/100г маси протягом двох тижнів. Другій групі після введення гепатотоксичної сполуки проводили лікування предукталом в дозі 1 мг/кг маси тіла. Третій групі – інтактні тварини вводили дистильовану воду 1 мл. Проводили дослідження трансаміназ, лактатдегідрогенази, цитохромоксидази, сукцинатдегідрогенази.

Отримані дані показали, що гостре отруєння геліотрином викликає зниження активності ферментів дихального ланцюга (цитохромоксидази, сукцинатдегідрогенази) в 1 групі щурів ($p < 0,05$) та невірогідні зміни в групі тварин, яких лікували предукталом ($p > 0,05$). Рівень трансаміназ печінки, лактатдегідрогенази в групі з експериментальним гепатитом вірогідно зменшувався по відношенню до інтактних тварин. Тоді як у групі з гепатитом, що лікували предукталом таких вірогідних змін не відбувалося ($p > 0,05$).

Таким чином, встановлено, що предуктал завдяки здатності корегувати енергетичний обмін клітин сприяє більш ефективному відновленню гепатоцитів та зменшує прояви цитолітичного синдрому у тварин з експериментальним гепатитом.

ВПЛИВ ТРАВИ БАРВІНКА МАЛОГО НА ФУНКЦІЮ НИРОК У ЩУРІВ ПІСЛЯ ВОДНОГО ТА СОЛЬОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Крутченко О.Ю., Самура Б.Б.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

За останні роки експертами ВООЗ переглянуті рекомендації по лікуванню артеріальної гіпертонії. Встановлено, що фітотерапію можливо застосовувати при будь-якій стадії артеріальної гіпертонії. Для лікування артеріальної гіпертонії використовують лікарські рослини які проявляють гіпотензивну, сечогінну, заспокійливу активність. Універсальним засобом для лікування, поряд з другими препаратами, признані діуретики. Регуляція внутрішньоклітинної та позаклітинної рідин організму відіграє важливу роль в житті людини. На протязі довгого часу існування медицини вівся пошук природних речовин, які покращують механізми регуляції водно-натрієвого балансу при патологічних станах діяльності нирок.

Меншу кількість побічних реакцій викликають препарати рослинного походження, які використовують для збільшення виведення з організму лишок клітинної та позаклітинної рідини тканинах и серозних порожнинах організму у хворого. Препарати рослинного походження не викликають алергічних реакцій в порівнянні з синтетичними лікарськими препаратами.

Застосування рослинної сировини в складі зборів проявляє різноманітний вплив на діяльність нирок у людини. Раціонально складені состави рослинних зборів зменшують небажані побічні реакції від використання окремих рослин, потенціюють діуретичну дію, дають змогу їх застосовувати для лікування хвороб нирок і серцево-судинної системи

Пошук нових діуретичних рослинних зборів для корекції функції нирок є важливою проблемою фармакології. За останні роки при

лікуванні захворювань людини більш стали використовувати лікарські рослини.

Метою даної роботи було дослідження впливу рослинного збору № 3 на видільну функцію нирок у щурів з водним та сольовим навантаженням. Встановлено, що при водному навантаженні настій з рослинного збору № 3 за 4 години сприяє збільшенню діурезу у щурів на 110,7%. Встановлено, що настій із збору № 3 перевищує діуретичну дію настою з хвоща польового на 46,4% ($p < 0,05$) і гіпотіазиду на 28,6%. При водному навантаженні екскреція натрію під впливом настою із збору №3 збільшилась на 47,6%, а екскреція калію мала тенденцію до збільшення на 5,1%.

Дослідження впливу рослинних зборів на діурез після сольового навантаження показало, що настій із збору № 3 збільшує сечовиділення у білих щурів на 124% ($p < 0,01$) і перевищує дію гіпотіазиду на 40% ($p < 0,05$) і настою із трави хвоща польового - на 64% ($p < 0,05$). Екскреція натрію під впливом настою із збору № 3 збільшилась на 54,7%, а екскреція калію мала тенденцію до збільшення на 3,0%. Гіпотіазид збільшував екскрецію іонів натрію на 47,2% іонів калію на 29,1% ($p < 0,05$). Настій з трави хвоща польового підсилював виділення з організму натрію на 39,7% ($p < 0,05$) і калію на 6,4%.

Таким чином, в експериментах з водним навантаженням настій із збору № 3 по діуретичній активності перевищує гіпотіазид в 1,35 рази, а настій трави хвоща польового – в 1,72 рази. Перевагою збору № 3 є здібність в 4,3 рази менше виводити калій у порівнянні із гіпотіазидом і в 1,45 рази менше у порівнянні з настоем трави хвоща польового.

РОЗРОБКА МЕТОДІВ АНАЛІЗУ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ - ТАБЛЕТКИ «ІНДОТРИЛ»

Кучеренко Л.І., Портна О.О., Морозова О.О., Моряк З.Б.
Запорізький державний медичний університет, НВО «Фарматрон»

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є численною та різноманітною за хімічною будовою групою лікарських засобів, що широко застосовуються в клінічній практиці. Історично це найстаріша група протизапальних (антифлогістичних) засобів, вивчення яких почалося ще в першій половині позаминулого сторіччя.

Одним з найактивніших нестероїдних протизапальних засобів є індометацин. При всіх його позитивних сторонах, індометацин при тривалому застосуванні проявляє побічні реакції. Головним недоліком індометацину – частий розвиток небажаних реакцій (у 35 – 50%

хворих), частота і вираженість яких залежать від добової дози. У 20% випадків через небажані реакції препарат відмінюють.

Перспективним та ефективним підходом в лікуванні ревматичних захворювань є застосування препаратів НПЗЗ, разом з препаратами групи антиоксидантів. В зв'язку з цим, нами була досліджена комбінація індометацину з тіотриазоліном.

Препарат тіотриазолін проявляє протизапальну і противірусну дію та імуномодулюючий ефект, сприяє поліпшенню окислювально-віднов-них процесів в тканинах, стимулюючи велику захисну систему.

Таким чином, ми вважаємо, що створення фіксованого комплексного препарату індометацину з тіотриазоліном (таблетки «Індотрил») для лікування запальних захворювань, остеоартрозу, артриту та ревматоїдного артриту було цілком обґрунтованим.

Таблетки «Індотрил», завдяки індометацину, підвищують поріг чутливості до больових подразнень за рахунок пригнічуючої дії на синтез простагландинів, знижують біль в суглобах в спокою та при русі, зменшують ранкову скованість та припухлість, сприяють збільшенню об'єму рухів. Таблетки «Індотрил», характеризуються жарознижуючою дією, що також пов'язано з впливом на синтез простагландинів (переважно простагландину E_1) і зменшенням їх пірогенної дії на центр терморегуляції. Тіотриазолін потенціює протизапальну та анальгетичну дію індометацину.

Метою наших досліджень була розробка методів ідентифікації та кількісного визначення нової комбінованої лікарської форми індометацину з тіотриазоліном (таблеток «Індотрил»).

Треба відзначити, що ідентифікація та кількісне визначення діючих речовин проводились з використанням високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Індометацин визначали в наступних умовах:

- колонка: Ascentis C18 (або ідентична їй), 4,6×250 мм, діаметр частинок 5 мкм;
- елюент: 2 мл фосфорної кислоти розчиняють в 1000 мл води і змішують з метанолом у співвідношенні 28:72; швидкість рухомої фази: 1 мл/хв;
- аналітична довжина хвилі детектора: 254 нм;
- об'єм проби, що вводиться: 20 мкл.

Вміст індометацину в одній таблетці має бути від 13,9-16,1мг, рахуючи на середню масу таблетки. Вміст індометацину в досліджених таблетках «Індотрил» знаходиться в межах 14,22 – 14,98 мг. Одержані результати підтверджують той факт, що виготовлені таблетки відповідають вимогам Державної фармакопеї України.

Визначення вмісту тіотриазоліну проводили з використанням ВЕРХ

з УФ-детектором в наступних умовах:

- колонка Ascentis C18, 250×4,6 мм з розміром частинок 5 мкм;
- рухома фаза: суміш фосфатного буфера з рН 6,5 ($\pm 0,5$) – метанол (78:22); швидкість рухомої фази: - 0,5 мл/хв; температура колонки 25°C;
- детектування за довжини хвилі 235 нм;
- об'єм проби, що вводиться: 20 мкл.

Вміст тіотриазоліну в досліджених таблетках «Індотрил» знаходиться в межах 44,23-47,21. Державна фармакопея України допускає відхилення в межах 41,62 – 48,37.

ВИСНОВКИ: 1. Розроблені:

- надійні, високочутливі методи ідентифікації та кількісного визначення тіотриазоліну та індометацину в таблетках «Індотрил»;

2. Розроблені методики аналізу лягли в основу аналітичної нормативної документації на новий комбінований лікарський засіб таблетки «Індотрил».

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОПРЕПАРАТІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Максютіна Н.П., Бутко Л.А., Бутко А.Ю.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м.Київ

Актуальність: В даний час фітомедицина набирає все нових обертів за рахунок високої ефективності фітопрепаратів, оптимальної переносимості хворими та відносно низької вартості лікування. Традиційна медицина використовує близько 100 видів лікарських рослин, хоча потенціал природи набагато більший.

Мета нашої роботи полягає у всебічному аналізі перспективних для застосування лікарських рослин. Рослинні препарати є безпечніші за синтетичні, тому користуються високим попитом серед населення, тому близько 40% фармацевтичної продукції у світі рослинного походження.

Поряд із цілеспрямованим виділенням окремих активних субстанцій з рослинного матеріалу мають місце застосування комплекси рослинних екстрактів, які отримують за допомогою новітніх технологій.

Результати досліджень фахівців фармацевтичної галузі знайшли широке використання в промисловому виробництві високоякісних фітопрепаратів з високою фармакологічною ефективністю. Фармацевтичний ринок України щорічно збільшує асортимент лікарських препаратів рослинного походження на 10-12 % за рахунок використання нових препаратів з вже відомої раніше сировини. Наприклад, до відомих препаратів з алтеї, таких як «Алтея коріння» та

«Мукалтин», приєднались «Алтейка» («Галичфарм») і «Алтемікс» («Здоров'я»). На ринок вийшли рослинні препарати зарубіжних виробників, до складу яких входять рослини не властиві для наших широт (гінкго дволопатева, ліана, котячий кіготь). В той же час збільшується кількість препаратів з окремих речовин і фракцій, виділених з лікарської рослинної сировини. Попит на сировину таких культур, як ромашка, валеріана, нагідки, м'ята не знижується, а дедалі більше зростає. На сьогодні фармацевтичні підприємства особливо зацікавлені в нашій українській сировині, оскільки за вмістом діючих речовин вони повністю відповідають міжнародним стандартам.

Нами проведено анкетування споживачів лікарських рослинних препаратів. Половина респондентів при використанні лікарських рослин у лікувальному процесі віддає перевагу водним витяжкам: настоям, відварам, чаєм. Майже третина опитаних застосовує рослинну сировину у вигляді настоек, п'ята частина – у вигляді мазей або напарів. Не більше 10% відвідувачів аптек віддають перевагу рідким екстрактам або новогаленовим препаратам, ще менше респондентів – олійним витяжкам та іншим лікарським формам. Слід зазначити, що значних розбіжностей у перевазі вживання тих чи інших лікарських форм серед різних вікових груп відвідувачів аптек не виявлено.

За даними опитування 57,3% респондентів готують рослинні витяжки самостійно в домашніх умовах. Менше десятої частини опитаних використовують рослинні витяжки, приготовлені народними цілителями або медичними працівниками.

Аналіз відповідей на запитання про вихідну сировину для виготовлення рослинних витяжок показав, що 52,3% респондентів віддають перевагу зборам сухих рослин, 43,8% - сухій монорослинній сировині, близько 5 % опитаних віддають перевагу витяжкам зі свіжої монорослинної сировини.

Найчастіше рослинну сировину респонденти купують в аптеках (70,3%) або заготовляють самостійно (26,1%). При цьому кількість людей, які віддають перевагу останньому, з віком збільшується. Майже десята частина купує рослинну сировину на ринку, а близько одного відсотка респондентів використовує сировину, придбану в магазинах.

Фітопрепарати найчастіше використовують для лікування захворювань органів дихання, шлунково-кишкового тракту, захворювання печінки, нирок, підшлункової залози, серцево-судинної системи й деяких інших. В той же час для кожної вікової групи відзначаються певні особливості, наприклад: захворювання печінки, нирок, підшлункової залози у віковій групі до 30 і до 50 років є третіми по важливості, у віковій групі більше 50 років – четвертими. У свою чергу, хвороби шлунково-кишкового тракту посідають третє місце у

віковій групі до 30 років, друге – в інших вікових групах, а для серцево-судинних захворювань відзначається збільшення рейтингу залежно від віку.

Результати наших досліджень дають можливість зробити висновок, що препарати рослинного походження є складовими сегментами фармацевтичного ринку та користуються високим попитом у населення.

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФАМОИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Матвийчук А.В., Кашута В.Е., Самура Б.А.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

В настоящее время из-за широко применения НПВС в клинической практике гастропатии представляют серьезную медико-социальную проблему. Серьезность прогноза определяется реальной возможностью осложнения язвенного процесса кровотечением или перфорацией, относящихся уже к жизнеугрожающим состояниям с вероятностью летальных исходов, достигающей 26,7% и 28,5%, соответственно.

Основным механизмом, приводящим к развитию болевого синдрома, считается постепенная дегградация и снижение синтеза матрикса хряща, потеря им амортизационных свойств, нарушение костного обмена с развитием остеофитов.

При лечении артрозов применяют неселективные НПВС связан с иском развития побочных действий гастропатии, нефропатии, с ухудшением течения артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой недостаточности, особенно у больных пожилого возраста. Особенно высок риск осложнений лекарственной терапии НПВС у лиц пожилого и старческого возраста.

Изучена зависимость анальгетической активности от химической структуры в ряду сульфамойльных производных N-фенилантраниловой кислоты. Установлено, что среди медных комплексов 5-сульфамойл-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 18-29) тенденцию к антиноцицептивной активности проявили соединения 21, 22, 26 и 28. Замена диэтильного радикала в 5-сульфамойльном остатке на метильный (соед. 18) или диэтилгидроксильный (соед. 20) приводит к утрате анальгетической активности.

Алюминиевые комплексы 5-сульфамойл-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 30-43) оказывают антиноцицептивное действие (19,3-45,9%). Наибольший антиноцицептивный эффект оказывает соединение 32 - алюминиевый комплекс 5-метилсульфамойл-4'-метокси-N-фенилантраниловой кислоты, которое снижает болевую реакцию на

химический раздражитель на 45,9% ($p < 0,05$) и по активности превосходит диклофенак натрия.

Замена в этих соединениях метильных радикалов на оксиметильные (соед. 5,6) снижает их активность до 6%. Введение во 2-е- и 4-е положение фенильного кольца нитрогрупп (соед. 7,8), брома (соед. 9), сульфомоила (соед. 10) немного уменьшает противовоспалительное действие. Замена в этих соединениях метильных радикалов на оксиметильные (соед. 5,6) снижает их активность до 6%.

Введение во 2-е- и 4-е положение фенильного кольца нитрогрупп (соед. 7,8), брома (соед. 9), сульфомоила (соед. 10) немного уменьшает противовоспалительное действие.

Установлено, из всех изученных веществ наибольшей антиноцицептивной активностью обладает соединение 32, которое можно рекомендовать для изучения специфической активности.

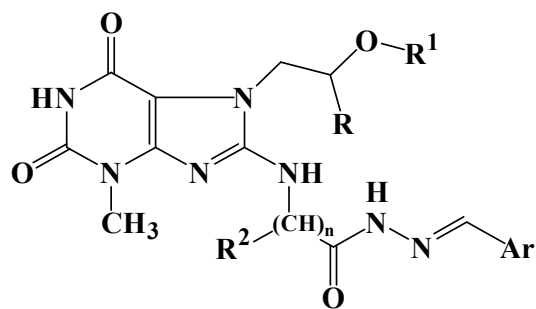
Таким образом, синтетические производные N-фенилантранило-вой и бензойной кислот являются перспективной группой органических соединений для дальнейшего целенаправленного проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе фармакологических веществ с противовоспалительными свойствами.

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ БЕНЗИЛДЕНГІДРАЗИДІВ 7-ЗАМІЩЕНИХ 3-МЕТИЛКСАН- ТИНІЛ-8-АМІНОАЛКАНОВИХ КИСЛОТ

Мартинюк О.О., Романенко М.І., Черчесова О.Ю.,
Шарапова Т.М., Макоїд О.Б., Біленький С.А.
Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя

Як відомо ряд амінокислот та їх похідних входять до складу багатьох лікарських препаратів (гліцин, цистеїн, метіонін, аміналон, АЦЦ, пірацетам, ангіотензамід та ін.). Молекула ксантину лежить в основі таких ефективних лікарських засобів як кофеїн, теофілін, теобромін, трентал та інші. Отже введення амінокислотних залишків в молекулу ксантину може спричинити як різке посилення відомих фармакологічних ефектів, так і появу нових, а також, на наш погляд, може знизити токсичність похідних ксантину.

З метою пошуку нових біологічно активних сполук нами був синтезований ряд невідомих раніше похідних 3-метилксантиніл-8-аміноалканових кислот, наведеної нижче загальної формули, вивчені їх структурні особливості та антиоксидантна дія.



R = H, alk, Aryl, alkoxyethyl, Aryloxyethyl;
 R¹ = H, CH₃, C₆H₅; R² = H, CH₃, CH₂C₆H₅; n = 1-5

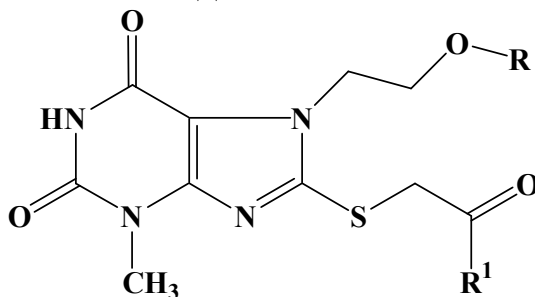
Вихідні 8-бромо-7-β-гідроксietилксантини отримані алкілуванням 8-бромо-3-метилксантину відповідними β-галогенспиртами, галогенетерами або заміщеними оксирану. Взаємодією отриманих 7-заміщених 8-бромок-сантину з амінокислотами був синтезований ряд ксантиніл-8-аміноалканових кислот, естерифікацією яких одержані відповідні естери. Реакція естерів з надлишком гідразину гідрату веде до утворення їх гідразидів, які легко вступають в реакцію конденсації з ароматичними альдегідами з утворенням бензиліденгідразидів 3-метилксантиніл-8-аміноалканових кислот.

Вивчення біологічної дії більшості отриманих похідних 3-метилксантиніл-8-аміноалканових кислот показало їх високу антиоксидантну та антигіпоксичну дії.

СИНТЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПО ПОШУКУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД 7-β-ГІДРОКСІЕТИЛЗАМІЩЕНИХ КСАНТИНІЛ-8-ТІОАЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ

Мартинюк О. О., Романенко М. І., Черчесова О. Ю.,
 Шарапова Т. М., Рудько Н. П., Самко А. В.
 Запорізький державний медичний університет, м.Запоріжжя

У зв'язку з високою та різнобічною біологічною дією 7,8-дизаміщених ксантину нами був синтезований ряд нових похідних 7-β-гідроксі-етил-3-метил-ксантиніл-8-ацетатної кислоти наведеної нижче структури та вивчена їх анитиоксидантна та антигіпоксична активність.



R = H, CH₃, C₆H₅
 R¹ = OH, O-alkyl, NH₂, NH-alkyl, NH-NH₂, —N—(cyclohexane ring)—X (X=O, NH, CH₂)

Вихідні 8-бромо-7- β -гідроксіетилксантини були синтезовані взаємодією 8-бромо-3-метилксантину з етиленхлоргідрином, або з відповідними хлоретилловими етерами в диметилформаміді. Подальше заміщення атому бром у положенні 8 ксантинової молекули на залишок тіогліколевої кислоти веде до утворення 7-R-ксантиніл-8-тіоацетатних кислот, на основі яких були отримані відповідні алкілові естери, нагріванням яких з первинними та вторинними амінами чи гідразину гідратом синтезовані амід та гідразиди ксантинیل-8-тіоацетатних кислот. Взаємодією вказаних вище кислот з первинними та вторинними амінами були одержані водорозчинні солі.

Будова синтезованих речовин доведена за допомогою елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії. Індивідуальність сполук підтверджена методом тонкошарової хроматографії.

Фармакологічні дослідження показали наявність у більшості синтезованих похідних 7- β -гідроксіетил-3-метил-ксантиніл-8-ацетатної кислоти виразної антиоксидантної та антигіпоксичної активностей. Обговорюються деякі закономірності у ряді «будова-дія».

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДОВАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИГІПОКСАНТІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПОКСІЇ

Марущак М.І., Яворська С.І.

Тернопільський державний медичний університет імені
І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль

Вчені довели, що в патогенезі найбільш поширених захворювань людини є чітко виражена вільно-радикальна фаза. Вплив патологічних чинників супроводжується зростанням окиснювального метаболізму, збільшенням продукції активних форм кисню та активацією процесу перекисного окиснення ліпідів.

У зв'язку з необхідністю корекції даних процесів постійно проводиться пошук нових антиоксидантів та антигіпоксантів. Для цього, на етапі скринінгу на моделі гіпоксії замкненого простору в щурів для поглибленого вивчення відібрано нові похідні теофіліну ТД-22, КД-235 (синтезовані доцентом кафедри фармацевтичної хімії нашого університету Д.Б. Коробком), які проявили виражену антигіпоксичну дію.

Зважаючи на те, що на рівень резистентності тварин до гіпоксії може суттєво вплинути і їх антиокиснювальна властивість, було проведено дослідження даного параметру в умовах *in vitro*.

Антиокиснювальну активність плазми крові визначали

спектрофотометричним методом за її здатністю гальмувати утворення продуктів перекисного окиснення в гомогенаті мозку щурів. Загальну антиоксидну активність плазми виражали в % і визначали за формулою:

$$\text{АОА} = (1 - (E_{\text{досл.}} - E_0) / (E_{\text{контр.}} - E_{0 \text{ контр.}})) \times 100, \text{ де}$$

$E_{\text{досл.}}$ і $E_{\text{контр.}}$ – екстинкції інкубованих дослідної і контрольної проб; E_0 і $E_{0 \text{ контр.}}$ - екстинкції дослідної і контрольної проб, які не інкубувалися.

Встановлено, що антиокиснювальна активність плазми крові експериментальних тварин достовірно зростала на 60 % при внутрішньошлунковому введенні ТД-22 і на 20% при КД-235 з розрахунку 50 мг/кг маси за 60 хв до початку моделювання патології.

Отже, похідні теофіліну ТД-22, КД-235 проявляють антигіпоксичну та антиокиснювальну активність за умов *in vitro*.

НАПРАВЛЕНИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ПАРАДОНТИТЕ

Матяш О.С., Герасименко Е.В.

Национальный фармацевтический университет, г.Харьков

Распространенность заболеваний пародонта среди населения Украины составляет 81,5%. Пародонтит занимают 2-е место по частоте и встречаемости среди всех стоматологических заболеваний.

Ротовая полость интенсивно колонизирована бактериями: 1 мл слюны содержит 10⁸ микробных клеток, которые способны прикрепляться к поверхности зубов и десен, формируя зубной налет и вызывая развитие инфекций. Также важную роль в развитии заболеваний пародонта играет морфология и положение зубов, курение, гормональные изменения в организме, дефицит витаминов и минералов, хронические заболевания внутренних органов.

Лечение пародонтитов включает в себя нехирургические и хирургические методы. Они заключаются в удалении зубного камня и полировке поверхности зуба с последующей обработкой коронки и корня зуба. Для симптоматического лечения пародонтита используют комбинированные ЛП, обладающие антисептическим, противовоспалительным, кровоостанавливающим действием. Антисептическим действием оказывает Стоматидин (гексэтидин), Метрогил Дента (метронидазол, хлоргексидин), Себидин (хлоргексидин, аскорбиновая кислота), Ромазулан, Сальвин. Гексаспрей (биклотимол), Мараславин, раствор перекиси водорода 3%, и др. Важным видом лечения пародонтитов является непосредственное воздействие на воспаление. С этой целью предпочтение отдают НПВС в

виде аппликаций на десну, а также применение фотосредств для полоскания полости рта. Для успешного лечения пародонтита необходимо соблюдать гигиену ротовой полости, проводить терапию сопутствующих заболеваний, применять общеукрепляющие мероприятия, улучшающие иммунитет, регенерацию, обмен веществ, использовать рациональное питание.

Несмотря на широкий выбор лекарственных препаратов для терапии пародонтита, проблема излечения этих пациентов остается нерешенной на сегодняшний день. Выпадение зубов, как следствие данного заболевания, приводит не только к косметическим дефектам, но и к патологиям со стороны других систем и органов.

Таким образом, поиск новых ЛП для лечения заболевания пародонта является чрезвычайно актуальным вопросом современной фармакотерапии.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АДИАХРОМА НА СОРБИТОЛОВЫЙ ПУТЬ УТИЛИЗАЦИИ ГЛЮКОЗЫ НА МОДЕЛИ АЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА

Медведев Б.Н., Малоштан Л.Н., Яценко Е.Ю., Мудрик И.М.
Национальный фармацевтический университет, кафедра биологии, физиологии и анатомии человека

Нарушение углеводного обмена и гипергликемия, которая развивается до клинических проявлений сахарного диабета, приводят к тому, что обмен глюкозы в организме (тканях) осуществляется не только обычным путем окисления, но и нетрадиционным. Это сорбитоловый (полиоловый) путь обмена глюкозы, который у больных сахарным диабетом в 10 раз активнее, чем у здоровых людей. Причиной повышенного образования сорбитола служит возрастание активности фермента альдозоредуктазы, ответственного за превращение внутриклеточной глюкозы в сорбитол, и снижение активности фермента сорбитолдегидрогеназы (СДГ), способствующего переходу сорбитола во фруктозу с образованием NADH.

Дефицит СДГ не приводит к окислению сорбитола до фруктозы. Повышение активности СДГ служит признаком активации этого процесса.

Целью наших исследований было изучение влияния адиахрома на сорбитоловый путь утилизации глюкозы на модели алоксанового диабета.

В результате эксперимента было установлено, что у животных контрольной группы уже в первые дни исследования наблюдалось снижение активности СДГ, которое было достоверно ниже, чем в

исходной группе. Аналогичные данные были зафиксированы в опытных группах, получавших адиахром и метформин. На 7-е сутки эксперимента у животных, получавших адиахром, наблюдалось достоверное увеличение СДГ, в сравнении с контролем почти в 3 раза. Подобный эффект сохранялся на протяжении всего эксперимента. В группе животных, получавших метформин, также наблюдалось увеличение СДГ в крови, однако было значительно меньшим, чем у животных, получавших адиахром. По всей видимости, адиахром активнее индуцировал превращение сорбитола во фруктозу под действием сорбитолдегидрогеназы, чем метформин.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Михайлюк Є.О., Білай І.М., Пругло Є.С.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Захворювання печінки займають одне з провідних місць по летальності серед населення. До найбільш важких з них відносяться гепатити різної етіології і алкогольне ураження печінки, унаслідок яких часто розвивається цироз. Останнім часом набули поширення гепатити і цирози печінки змішаної етіології.

Метою нашого дослідження був пошук нових високоефективних і не токсичних гепатопротекторів серед похідних 1,2,4-тріазолу.

Досліди *in vivo* проводили на щурах-самцях масою 200-220 г, лінії Wistar. Дослідження виконували у відповідності з рекомендаціями «Керівництва по експериментальному (доклінічного) вивченню нових фармакологічних засобів». У роботі використовували експериментальні моделі токсичного гепатиту, викликані у щурів введенням тетрахлорметану (Владимиров та ін, 1998). В якості препарату порівняння обраний гепатопротектор «Карсил» виробництва «Sopharma», узятий в еквівалентній терапевтичній дозі.

Вміст у сироватці крові загального білка визначали біурето-вим методом, загального білірубину - модифікованим методом Йендра-шіка-Грофа. Активність аланінамінотрансферази (АлАТ) вимірювали дінітрофенілгідразіновим методом, лужної фосфатази (ЛФ) - з розщеплення п-нітрофенілфосфата в гліціновом буфері.

Кількість тригліцеридів у гомогенаті печінки вимірювали за Gottfrieds SP, Rosenberg BP в модифікації Сентеребовой Н.А. Вміст глікогену в гомогенаті печінки визначали за методом Montgomery (Строєв, 1986).

За результатами дослідження було встановлено, що всі досліджувані речовини не однозначно проявляли гепатопротекторну активність. Деякі досліджувальні сполуки проявляли гепатотоксичну дію. Під час роботи відзначалась закономірність щодо хімічної структури і гепатопротекторної дії похідних 1,2,4-тріазолу. Дослідження даної групи хімічних сполук продовжується.

КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Міщенко О.Я.

Кафедра фармакоекономіки НФаУ, Харків

Позалікарняні інфекції дихальних шляхів (ПДШ) зустрічаються в повсякденній практиці лікарів більшості спеціальностей і є найбільш частими показаннями для призначення антибактеріальної терапії. Для лікування ПДШ як засоби етіотропної терапії широко використовуються антимікробні препарати, зокрема пеніциліни, макроліди та інші. Певні перспективи лікування позалікарняної пневмонії пов'язані з появою в останні роки препаратів нового покоління фторхінолонів, які характеризуються більш високою активністю щодо *S.pneumoniae*, ефективні при лікуванні ПДШ, проте є високовартісними. Важливим завданням антибіотикотерапії є раціоналізація вибору антибіотиків, що зменшує частоту необгрунтованого призначення цих препаратів, приводить до більш повного клінічного і бактеріологічного одужання хворого, і в кінцевому результаті – до обмеження зростання резистентності в популяції. Тому рекомендації щодо вибору оптимального антибактеріального препарату повинні ґрунтуватися не тільки на даних про клінічну ефективність антибіотика, а й враховувати територіальні тенденції антибіотикорезистентності. Поряд з цим необхідно враховувати вартість курсу лікування антибіотиком і ефективність витрат на терапію.

У зв'язку з цим, проведення фармакоекономічної оцінки лікування хворих на ПДШ та використання її результатів для обґрунтування вибору тієї чи іншої схеми лікування з метою оптимізації витрат є актуальним завданням.

Метою даної роботи була оцінка ефективності витрат на лікування хворих з позагоспітальною пневмонією антибактеріальними препаратами групи макролідів (кларитроміцин) і групи фторхінолонів (моксифлоксацин) для обґрунтування оптимального використання фінансових ресурсів пацієнта або держави.

Було проведено фармакоекономічний аналіз «витрати-ефектив-

ність» трьох схем лікування хворих на позалікарняну пневмонію: кларитроміцин (500 мг 2 рази на добу протягом 10 днів); моксифлоксацин (200 мг 1 раз на добу протягом 10 днів); моксифлоксацин (400 мг 1 раз на добу протягом 10 днів) і двох схем лікування хворих на хронічний бронхіт (стадія загострення): кларитроміцин (500 мг 2 рази на добу протягом 7 днів) і моксифлоксацин (400 мг 1 раз на добу протягом 5 днів). При розрахунку показника ефективності витрат як одиницю ефективності антибіотикотерапії використовували процент хворих з повною ерадикацією збудників хвороби, тобто бактеріологічну ефективність. Дані літератури свідчать про статистичну відмінність у бактеріологічній ефективності порівнювальних схем лікування (моксифлоксацином і кларитроміцином), що дало можливість використати метод «витрати-ефективність» і порівняти вартість одиниці ефективності аналізованих схем лікування.

Результати аналізу «витрати-ефективність» показали, що з фармакоеконімічної точки зору найбільш оптимальним для лікування позагоспітальної пневмонії і загострення хронічного бронхіту при мінімальній і середній ціні на препарати є кларитроміцин, а при максимальній ціні – моксифлоксацин.

Результати аналізу «витрати-ефективність» є чутливими до коливання ціни на препарати, що не надає стійких аргументів щодо вищої ефективності витрат при лікуванні ПДШ кларитроміцином.

Серед двох схем лікування позалікарняної пневмонії з використанням моксифлоксацину (200 мг 1 раз на добу протягом 10 днів) і (400 мг 1 раз на добу протягом 10 днів) економічно доцільною є перша.

Таким чином, проведена фармакоеконімічна оцінка ефективності витрат на антибіотикотерапію хворих на позалікарняну пневмонію і загострення хронічного бронхіту свідчить, що вищу ефективність витрат має оригінальний препарат моксифлоксацин при найбільшій ціні на препарати. За таких умов використання кларитроміцину характеризується меншою ефективністю витрат.

Отже, використання респіраторного фторхінолону моксифлоксацину для лікування ПДШ у порівнянні з макролідом кларитроміцином за умови призначення оригінальних препаратів забезпечує вищу ефективність витрат. Встановлені фармакоеконімічні переваги використання моксифлоксацину для лікування позалікарняної пневмонії в режимі дозування: 200 мг 1 раз на добу протягом 10 днів, у порівнянні зі схемою: 400 мг 1 раз на добу протягом 10 днів.

ВИПРОБУВАНЬ

ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

Морозов А.М., Ніколаєва В.В.

ДП «Державний експертний центр МОЗ України», Київ

Клінічні випробування лікарських засобів в Україні регламентуються нормативно-правовими актами, що в значній мірі відповідають чинному у країнах Європейського Союзу законодавству, директивам, постановам та керівництвам в цій сфері.

Найважливішими міжнародними документами, що стали основою діючих сьогодні законодавчих актів, що регулюють проведення клінічних випробувань в нашій країні є: Гельсінська декларація, прийнята Всесвітньою Медичною Асоціацією у 1964 році з переглядами 1975 р. (Японія), 1984 р. (Італія), 1989 р. (Гонконг), 1996 р. (ПАР), 2000 р. (Шотландія), 2008 р. (Корея); Керівництва та Настанови, видані Міжнародною конференцією по гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (ICH) і законодавчо адаптовані в ЄС (СР/МР/ІСН 135/95 (Е6), СР/МР/ІСН 137/95 (Е3), СР/МР/ІСН 291/95 (Е8) та ін.); Директива Європейського Парламенту і Ради 2001/20/ЄС від 04.04.2001р. «Про наближення законів, підзаконних актів і адміністративних положень держав-членів стосовно запровадження належної клінічної практики при проведенні КВ ЛЗ для застосування людиною»; Директива Європейського Парламенту і Ради 2001/83/ЄС від 06.11.2001р. «Про зведення законів Співтовариства у відношенні лікарських засобів для людини»; Постанова Європейського Парламенту і Ради 1901/2006 від 12.12.2006р. «Про лікарські засоби для застосування в педіатрії» та доповнююча її Постанова 1902/2006 від 20.12.2006р.

Основними нормативно-правовими актами, що регулюють на різних етапах організацію і проведення клінічних випробувань в Україні є:

1. Закон України «Про лікарські засоби» (введений у дію Постановою ВР № 124/96-ВР від 04.04.1996р.), а саме: стаття 7 - визначає основні вимоги до проведення клінічних випробувань лікарських засобів, стаття 8 – декларує вимоги до захисту прав пацієнта під час клінічних випробувань, стаття 12 - регламентує деякі позиції щодо маркування лікарських засобів, в том числі призначених для клінічних випробувань;
2. Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» № 2801-ХІІ від 19.11.92, статті: 39 «Обов'язок надання медичної допомоги», 40 «Лікарська таємниця», 43 «Згода на медичне втручання», 45 «Медико-біологічні експерименти на людях»;
3. Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009р., яким затверджено

«Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів і експертизи матеріалів клінічних випробувань (Порядок) та Типове положення про комісії з питань етики (зареєстровано в Міністерстві Юстиції України 29.10.2009р. за номером 1010/17026 і 1011/17027, відповідно.

Цей Порядок максимально гармонізований із діючим в країнах Європейського Співтовариства законодавством та детально описує основні принципи, умови та вимоги до проведення клінічних випробувань, особливо, в частині положень щодо захисту досліджуваних. Це стосується, в першу чергу проведення клінічних випробувань за участю малолітніх і неповнолітніх дітей, недієздатних досліджуваних. Також вперше описано порядок повідомлення страхової компанії про виникнення побічної реакції, що може бути визначена як страховий випадок, описані позиції договору страхування, на наявність яких особлива увага приділяється Центральною комісією з питань етики з метою забезпечення захисту прав досліджуваних пацієнтів (здорових добровольців).

4. Наказ МОЗ України № 95 от 16.02.2009г., яким затверджено Настанови:

А). «Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності. Настанова 42-7.1:2008» - розроблено на основі Настанови СРМР/EWP/QWP/1401/98 щодо досліджень біодоступності і біоеквівалентності, яка прийнята Європейським агентством з оцінки лікарських засобів (ЕМЕА) 26 липня 2001р.; Дану Настанову перезатверджено наказом МОЗ України № 191 від 25.04.2005р.

Б). «Настанова. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008» - створено на базі СРМР/ICH/135/95 (E6) «Note for guidance on good clinical practice GCP», що є основним глобальним стандартом на всіх етапах клінічних досліджень в країнах ЄС, США і Японії;

5. Наказ МОЗ України № 190 від 17.04.2007р., що затверджує «Порядок проведення додаткових досліджень лікарських засобів при проведенні експертизи реєстраційних матеріалів, розроблений у відповідності із рекомендаціями ВООЗ. У цьому порядку, зокрема, прописані критерії проведення додаткових випробувань лікарських засобів, в Додатку до цього порядку визначені вимоги до проведення випробувань з метою підтвердження еквівалентності генеричних лікарських засобів.

Отже, на даний час сучасне нормативно-правове регулювання в сфері клінічних випробувань в Україні є адаптованим до міжнародних документів, що відповідають кращій світовій практиці організації та проведення клінічних випробувань лікарських засобів.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ЛИСТЯ ТА КОРЕНЯ ЛОПУХА НА МОДЕЛІ ЗИМОЗАНОВОГО НАБРЯКУ У ЩУРІВ

Мохамад Махмуд Ассаф, Щокіна К.Г.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Проблема ефективної та безпечної терапії запалення досі не вирішена, тому постійно проводиться пошук нових схем лікування та препаратів з нетрадиційним механізмом дії та мінімальними побічними ефектами. Одним з перспективних напрямків створення безпечних та ефективних протизапальних препаратів є фітотерапія.

Лопух великий багато років використовується в народній медицині при лікуванні запальних захворювань суглобів. Проведення поглибленого дослідження протизапальної активності екстрактів кореня та листя лопуха великого дозволить розширити асортимент протизапальних засобів.

Метою дослідження стало експериментальне дослідження протизапальної дії екстрактів кореню та листя лопуха великого на моделі зимозанового набряку у щурів. В якості препарату порівняння було обрано кверцетин. Досліджувані препарати вводили внутрішньошлунково в профілактичному режимі протягом п'яти діб. Екстракти кореню та листя лопуха великого вводили в дозах 25 мг/кг, кверцетин – в умовно-ефективній дозі 5 мг/кг. Гостре асептичне запалення відтворювали введенням 2%-ного розчину карагеніну, який вводили щурам субплантарно в об'ємі 0,1 мл на тварину через 1 годину після введення досліджуваних препаратів. Вимірювання величини набряку лап у щурів при гострому ексудативному запаленні проводили за допомогою механічного онкометра через 1, 2, 3 і 4 години після введення флогогенного агента. Антиексудативну активність досліджуваних речовин визначали за здатністю зменшувати розвиток набряку у порівнянні з групою контрольної патології, розраховували та виражали у відсотках. За значенням середньої (за 4 години) антиексудативної активності обрані препарати можна розташувати таким чином: екстракт листя лопуха великого (39,1%) \geq кверцетин (37,4%) $>$ екстракт кореню лопуха великого (28,8%).

Отримані дані свідчать про наявність у екстракту листя лопуха вираженої антиексудативної активності, за якою він не поступається препарату порівняння.

ИЗУЧЕНИЕ МИОТРОПНОЙ СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КАРБОРЕНА НА ИЗОЛИРОВАННЫХ

ФРАГМЕНТАХ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ КРЫС

Набока О.И., Алексеева М.А.

Национальный фармацевтический университет, г.Харьков

Целью настоящего исследования было изучение в эксперименте миотропной спазмолитической активности карборена – представителя анилидов хинолин-карбоновой кислоты. Исследования проведены на крысах обоего пола линии Вистар массой 160-190 г. Эвтаназию животных проводили путем цервикальной дислокации. В исследованиях использовали изолированные кольца правой почечной артерии. Механографическое исследование мышечных сокращений изолированных сосудов проводили на экспериментальной установке. Данные регистрировали с помощью аналого-цифрового преобразователя (WPI LabTrax 4/16 США) на персональный компьютер с использованием программы DataTrax 2. Для расчета среднеэффективной концентрации ($\log EC_{50}$) использовали графический метод построения кривых «доза-эффект» с помощью программы Origin7.5 (OriginLab Co. США). Исследуемую субстанцию растворяли в диметилацетамиде и подавали в экспериментальную камеру в нарастающей концентрации от 100 нмоль/л до 100 мкмоль/л. Все манипуляции на животных проводили согласно Международным принципам Европейской конвенции о защите позвоночных животных. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что карборен при низких концентрациях (10^{-7} – 10^{-6} моль/л) способен усиливать констрикцию, вызванную фенил-эфрином (1 мкмоль/л). Максимальное повышение уровня тонического напряжения наблюдается при концентрации представителя анилидов хинолин-карбоновых кислот 10^{-6} моль/л и составляет $106,95 \pm 31,5\%$. При увеличении концентрации исследуемой субстанции в удельном растворе наблюдается поступательное ослабление изолированных фрагментов почечной артерии до $273,3 \pm 65,6\%$ при концентрации 10^{-4} моль/л. Показатель EC_{50} карборена при исследовании спазмолитической активности на кольцах почечной артерии равен $67,5 \pm 21,5$ мкмоль/л. Таким образом, в эксперименте установлено, что карборен оказывает прямое спазмолитическое действие на стенку сосудов экспериментальных животных.

ГАРМОНИЗАЦИЯ УКРАИНСКИХ И МИРОВЫХ СТАНДАРТОВ В СФЕРЕ ПОРЯДКА ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ СООБЩЕНИЙ О ПОДОЗРЕВАЕМЫХ СЕРЬЕЗНЫХ НЕПРЕДВИДЕННЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ

Николаева В.В., Москаленко Д.П.

ГП «Государственный экспертный Центр МЗ Украины, Киев»

Контроль за эффективностью, качеством и безопасностью лекарственных средств- важная и актуальная проблема службы здравоохранения многих стран, в том числе Украины.

Необходимым условием получения адекватных данных по безопасности исследуемого лекарственного средства (ИЛС) является тщательно спланированный и должным образом представленный в документации сбор информации о побочных реакциях (ПР) в ходе проведения клинических исследований (КИ), их мониторинг и анализ.

Важным вопросом получения необходимой информации в ходе КИ является гармонизация украинских и мировых стандартов и требований по сбору и предоставлению данных по безопасности при КИ.

В Украине основными нормативно-правовыми актами, которые определяют порядок предоставления компанией спонсором или ее представителем информации по безопасности лекарственных средств (ЛС) в КИ является: Приказ МЗ Украины от 23.09.09 № 690 «Об утверждении порядка проведения КИ ЛС и экспертизы материалов КИ и Типового положения о комиссии по вопросам этики» (далее - Порядок), Приказ МЗ Украины от 16.02.2009г. № 95 Руководство СТ-Н МЗ 42-70:2008 «Лекарственные средства. Надлежащая клиническая практика». Эти нормативные документы разработаны с целью гармонизации украинских и лучших мировых стандартов проведения КИ ЛС в соответствии с международными требованиями в этой сфере, изложенными в Директиве Европейского Парламента и Совета ЕС 2001/20/ЕС от 4 апреля 2001 с изменениями, Руководстве по сбору, проверке и предоставлению сообщений о ПР в процессе КИ медицинских продуктов для употребления человеком (Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use), апрель 2006 г., Руководствах Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фарма-цевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH): модуль ICH E2A «Оценка клинических данных по безопасности:определения и стандарты для экспресс-отчетности (Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting), июнь 1995г. и модуль ICH E2F «Обновляемый отчет по безопасности», август 2010г. (Development safety update report).

На протяжении последних лет Государственным Экспертным

Центром МЗ Украины (ГЭЦ), как уполномоченным органом, постоянно оптимизировался процесс регистрации и анализа сообщений о ПНСПР, которые произошли во время КИ, что, безусловно, является весомым шагом в обеспечении всесторонней защиты исследуемых пациентов.

Основным фактором, который способствовал этим позитивным изменениям, является детальная регламентация процедуры предоставления сообщений о ПНСПР исследователями и спонсорами КИ в соответствии с Порядком, а также внедрение общей электронной базы данных, которая дает возможность более детальной и оперативной оценки полученных данных о побочных реакциях ИЛС во время проведения КИ.

Однако, существует ряд вопросов, которые часто требуют дополнительных разъяснений и уточнений. Проведя их анализ, считаем необходимым, акцентировать внимание на следующем.

При возникновении сомнений в отношении сроков начала подачи сообщений про ПНСПР и периодических отчетов по безопасности, следует помнить, что отчетный период начинается с момента получения положительного вывода ГЭЦ МЗ Украины и Центральной комиссии по вопросам этики (ЦЭК) в отношении проведения КИ. При проведении слепых КИ информация может подаваться как в «ослепленном», так и в «расслепленном» виде. При этом для предоставления такой информации в ГЭЦ МЗ Украины и ЦЭК нет необходимости раскрывать «ослепление» кроме случаев, когда был специальный запрос или когда раскрытие кода необходимо для устранения непосредственной угрозы для жизни и здоровья пациента.

Следует обратить внимание также на то, что в ГЭЦ и ЦЭК необходимо подавать информацию обо всех ПНСПР, которые были зарегистрированы при использовании ИЛС, не только по протоколам КИ, которые проводятся в Украине, но и по всем протоколам КИ, которые проводятся в мире и касаются данного ИЛС. При этом необходимо помнить, что сообщения о ПНСПР, которые возникли при использовании в КИ препаратов сравнения, необходимо также предоставлять в ГЭЦ МЗ Украины и ЦЭК, поскольку и они относятся к исследуемым препаратам в рамках проводимого КИ.

В случае, если КИ завершилось в Украине, спонсор КИ продолжает предоставлять информацию в ГЭЦ МЗ Украины и ЦЭК обо всех ПНСПР до тех пор, пока КИ не будет полностью завершено во всех странах.

Мониторинг побочных реакций – необходимое условие адекватной оценки безопасности ИЛС и контроль за изменением соотношения польза/риск для пациентов при проведении КИ. Поэтому его проведение требует четкой регламентации и регулирования со

стороны уполномоченных органов, что на сегодняшний день, в значительной мере достигнуто, в том числе, благодаря вышеуказанному нормативно-правовому акту.

ОЦЕНКА ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 7-(2-ГИДРОКСИ-3-ИЗОПРОПОКСИПРОПИЛ)-3-МЕТИЛ-8-(4-ФЕНИЛПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)-КСАНТИНА ПРИ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ, ВЫЗВАННОЙ ВВЕДЕНИЕМ ТВИНА-80

Остапенко А.А., Белай И.М.

Запорожский государственный медицинский университет

Одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний является атеросклероз, ведущий к инвалидности и смертности населения, особенно лиц пожилого и старческого возраста. Нами было изучено влияние производных ксантина на показатели липидного обмена у крыс линии Вистар на «витаминной» модели гиперлипидемии.

Было отобрано самое активное вещество 7-(2-гидрокси-3-изопропоксипропил)-3-метил-8-(4-фенилпиперазин-1-ил)-ксантин и затем проведено исследование на «твиновой» модели гиперлипидемии. Опыты выполнены на крысах линии Вистар обоего пола массой 220-260 г.

В качестве критериев оценки гиполипидемических эффектов были избраны – уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), β -липопротеидов (β -ЛП) в сыворотке крови, холестерина (ХС) в ткани аорты.

Результаты исследования показали, что исследуемое вещество-лидер снижало уровень ОХС, ТГ, β -ЛП в сыворотке крови и ХС в ткани аорты. Причем, гиполипидемическая активность исследуемого соединения не уступала препаратам сравнения аторвастатину, фенофибрату, никотиновой кислоте по силе токового эффекта. Полученные данные имеют практическое значение в изыскании антиатеросклеротических средств в комплексном лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ ГАЛОГЕНІДІВ 1-R-4-[(5-НІТРОФУРАН-2-ІЛ)–МЕТИЛЕНАМІНО]-4Н-1,2,4-ТРІАЗОЛ-1-ІУМ ТА 1-R-3,5-ДИМЕТИЛ-4-[(5-НІТРОФУРАН-2-ІЛ)-МЕТИЛЕНАМІНО]-4Н-1,2,4-ТРІАЗОЛ-1-УМ

Панасенко О.І., Гоцуля Т.С., Гоцуля А.С., Книш Є.Г.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Сьогодні в медичній практиці застосовуються такі похідні нітрофурану, як фурацилін, фурапласт, фурагін, фуразолідон та інші, які проявляють противомікробну, антибактеріальну, антипротозойну активності. Тому, нас зацікавило отримання бензиліденпохідних 1,2,4-тріазолу, які б містили у своєму складі ядро нітрофурану. Ця мета була досягнута синтезом похідних галогенідів 1-R-4-[(5-нітрофуран-2-іл)-метилен-амі-но]-4Н-1,2,4-тріазол-1-іум та 1-R-3,5-диметил-4-[(5-нітрофу-ран-2-іл)-метилен-аміно]-4Н-1,2,4-тріазол-1-іум.

Вищезазначений ряд сполук був отриманий в дві стадії. На першій стадії проводили реакції алкілування 4-аміно-1,2,4-тріазолу та 3,5-диметил-4-аміно-1,2,4-тріазолу α -галогеналканами та α -галогенкислотами шляхом кип'ятіння в середовищі етанолу з подальшим виділенням відповідних галогенідів 1-алкіл-4-[(5-нітрофу-ран-2-іл)-метиленаміно]-4Н-1,2,4-тріазол-1-іум, 1-алкіл-3,5-диметил-4-[(5-нітрофуран-2-іл)-метиленаміно]-4Н-1,2,4-тріазол-1-іум, 1-карбоксиметил-4-[(5-нітрофуран-2-іл)-метилен-аміно]-4Н-1,2,4-тріазол-1-іум, 1-карбоксиметил-3,5-диметил-4-[(5-нітро-фуран-2-іл)-метиленаміно]-4Н-1,2,4-тріазол-1-іум. Другою стадією було отримання основ Шиффа в середовищі етанолу з додаванням каталітичних кількостей соляної кислоти.

В ІЧ-спектрах сполук містяться чіткі смуги поглинання в області 1696-1680 cm^{-1} , що відповідають валентним коливанням групи $\text{C}=\text{O}$, смуги в області 1640-1690 cm^{-1} , характерні валентним коливанням NH -груп та CN -груп. Наявність інтенсивної смуги поглинання в межах 1626-1550 cm^{-1} характерно для ароматичного кільця CH -груп та 1565-1500 cm^{-1} характерні для валентних коливань CH -груп фуранового кільця. Нітрогрупа проявляється у вигляді смуг поглинання в області 1550-1510 cm^{-1} ($\nu\text{NO}_2^{\text{as}}$) і 869-840 cm^{-1} ($\nu\text{NO}_2^{\text{s}}$), що доводить структуру синтезованих речовин. Індивідуальність сполук підтверджено за допомогою тонкошарової хроматографії в різних системах розчинників.

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ S-ПОХІДНИХ 2-(4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)- 5-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ

Панасенко О.І., Кучерявий Ю.М., Гоцуля А.С., Книш Є.Г.
Запорізький державний медичний університет, Україна, м. Запоріжжя

Гетероциклічні сполуки є основою для створення різноманітних біологічно активних речовин. Не виключенням у цьому відношенні є

гетероциклічні системи з гетероатомом нітрогеном, а саме похідні 1,2,4-тріазолу.

Відомо, що ядро 2-метоксифенілу, є структурним фрагментом багатьох сполук, які проявляють різні види біологічної активності. Тому поєднання в одній молекулі структурних фрагментів 1,2,4-тріазолу та 2-метоксифенілу є актуальним.

Як вихідні речовини для синтезу були використані 4-(2-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-тріазол-3-тіон та 4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіон. Проведені квантово-хімічні розрахунки, вивчені спектральні характеристики вихідних тіонів для констатації тіон-тіольної таутомерії і обґрунтування направленості алкілування цих сполук галогеналканами, α -галогенкетонами та кислотою хлорацетатною.

Нами були отриманні кислоти шляхом взаємодії з α -хлорацетатною кислотою. Синтезовані сполуки легко вступають в реакцію з органічними та неорганічними основами.

Етерифікацією отриманих кислот спиртами здійснено синтез естерів. Взаємодією відповідних естерів з гідразингідратом та первинними, вторинними амінами синтезовано ряд гідразидів і амідів. Каталітичною конденсацією гідразидів даних тіолів з альдегідами отримані відповідні іліденгідразиди.

Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ПМР-спектроскопії, рентгеноструктурного аналізу, хімічними перетвореннями, в деяких випадках зустрічним синтезом, а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії.

Досліджувані речовини належать до класу малотоксичних або практично нетоксичних сполук. Синтез в даному ряді сполук продовжується.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АМИНОКИСЛОТЫ ТАУРИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Перцева Т.А., Перцева Н.О., Мищенко Н.А., Турлюн Т.С.
Днепропетровская государственная медицинская академия,
г. Днепропетровск

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины зарегистрировано более 30 различных лекарственных препаратов, состав которых представлен аминокислотами в различных комбинациях и в качестве моносоединения. Препараты нашли широкое применение в лечении при различных нозологиях, демонстрируя хороший профиль

безопасности и эффективности.

Разносторонний научный интерес в последнее время прикован к серосодержащей аминокислоте таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота, $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$). Имеется достаточное большое число работ, демонстрирующих широкий спектр эффектов фармакологически активных доз этого соединения. Свойства этого соединения позволяют использовать лекарственные препараты на его основе как эффективные средства при поражениях печени, патологии сердечно-сосудистой системы, заболеваниях центральной нервной системы, катарактах и ретинопатии, сахарном диабете, интоксикациях.

Таурин поступает в организм с пищей животного происхождения и является для человека относительно незаменимым нутриентом, то есть, может синтезироваться из других серосодержащих аминокислот и их производных (глутатиона, метионина, цистеина, цистина) в присутствии витамина B₆. Суточная потребность в таурине составляет 400 мг, однако избыточное выведение таурина из организма встречается при различных состояниях и нарушениях обмена.

По литературным данным, полученным в результате обследования пациентов с сахарным диабетом, экскреция таурина с мочой при диабете выше, чем в контрольной группе, что может быть связано со снижением канальцевой реабсорбции таурина. Так же имело место снижение всасывания таурина в тонком кишечнике. Исследователи предполагают, что при сахарном диабете имеет место снижение активности белка-переносчика, которое способствует развитию недостатка поступления и увеличению потерь аминокислоты организмом.

Ряд выполняемых таурином функций делает его применение полезным в комплексном лечении эндокринной патологии, такой, как сахарный диабет. В экспериментах с изолированными рецепторами инсулина человека показано, что таурин обратимо и специфически связывается с ними, что, в некоторой степени, объясняет механизм его гипогликемического действия. Связывание таурина с инсулиновыми рецепторами зависит от уровня pH.

Назначение таурина в суточной дозе 1 г позволяет снизить суточную дозу вводимого инсулина на 2–8 ЕД. Показано также, что таурин *in vivo* потенцирует эффект инсулина, активируя утилизацию глюкозы в сердце, вызывая повышение фруктозо-1,6-дифосфата, лактата и усиление окисления цитоплазматического NADH. При этом активируется фосфофруктокиназа, а уровень АТФ и цитрата снижается. Таурин *in vivo* оказывает стимулирующее действие на выделение поджелудочной железой инсулина без участия адренергических активирует выброс инсулина в кровь по цАМФзависимому механизму.

Считають, що благоприятний ефект таурину в отношении уменьшения степени атерогенеза в основном определяется его связыванием с желчными кислотами. Тауроноконъюгаты желчных кислот обладают холеретическим действием, повышают текучесть желчи и предупреждают холестаза. Существуют данные, что назначение таурину достоверно снижает уровень холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и массу тела.

Нами обследовано 30 больных с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Средний возраст пациентов с СД1- $35,75 \pm 11,32$ года, с СД2 – $61,83 \pm 4,22$ года. Стаж заболевания у пациентов с СД1 составил $11,25 \pm 8,82$ года, с СД2 – $6,67 \pm 5,43$ года. 100 % пациентов с СД2 имели сопутствующую патологию ИБС, ГБ.

Проведено мониторинг биохимических параметров глюкозы крови натощак, гликозилированного гемоглобина, содержания инсулина, общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПНП, ХС ЛПВС, микроальбуминурии. Всем пациентам был назначен курс лечения препаратом Дибикор, содержащим таурин, в дозе 500 мг 2 раза в сутки на 3 месяца. Мы считаем, что применение таурину может быть полезным, патогенетически обоснованным и безопасным в комплексном лечении как 1, так и 2 типов сахарного диабета.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА КВАНТОВО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ

Поготова Г.А., Чекман І.С., Горчакова Н.О., Небесна Т.Ю.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м.Київ

Омега-3-поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) відомі в якості органопротекторів: їх значення, як фактора, що грає суттєву роль в лікуванні і профілактиці серцево-судинних захворювань, вивчається протягом останніх 30-ти років. Ці кислоти є одним з головних компонентів фосфоліпідів клітинних мембран, що визначає ріднокристалічні властивості останніх. Організм людини може синтезувати насичені жирні кислоти із ацетил-СоА, тоді як ненасичені людина отримує з їжі. До ПНЖК належать олеїнова, лінолева, арахідонова, але до найбільш важливих – ейкозапентаєнова, докозагексаєнова та альфа-ліноленова. Перші дві в організмі можуть в незначній кількості утворюватися з альфа-ліноленової кислоти, максимальна кількість якої міститься в лляній олії, рапсе капола, непастеризованій соєвій олії. Жирнокислотний склад фосфоліпідів може змінюватися в залежності від віку, дієти, наявності патологічних станів, особливо ішемічної хвороби серця, аритмій. В експерименті були

визначені порушення ритму серця, що супроводжувалися змінами складу жирних кислот фосфоліпідів внутрішніх органів: підвищенням частки насичених та пониженням поліненасичених жирних кислот. Це пов'язують з активацією перекисного окиснення ліпідів внаслідок гіпоксії. Тому прийом препаратів, що містять ПНЖК, або збагаченої кислотами дієти має кардіопротекторну, протишемічну дію, знижує відсоток ішемічних та реперфузійних аритмій, максимальний поріг фібриляції шлуночків. Вважають, що в основі протиаритмічної дії ПНЖК може бути інгібіція вольтаж-залежних натрієвих каналів, кальцієвих каналів L-типу, деяких калієвих каналів, що може підвищити ефективний рефрактерний період передсердь та зменшити дисперсію рефрактерності. Омега-3-ПНЖК понижують активність медіаторів запалення, синтез ейкозаноїдів, субстратів енергетичного метаболізму, змінити рідинні властивості («текучість») біомембран, активність ферментів. Внутрішньоклітинні омега-3-ПНЖК здатні функціонувати в якості лігандів різних ядерних рецепторів. Так, їх взаємодія з рецептором активації пероксидом веде до експресії гену, що контролює захоплення жирних кислот міокардом та їх метаболізм. Це також пояснює їх участь в регуляції запальних реакцій, енергетичного метаболізму, синтезі ейкозаноїдів. Застосування ПНЖК зменшує співвідношення тромбоксан/простациклін, тобто зменшують можливість протиаритмічної дії тромбоксану.

Регулярний прийом лікарських препаратів з пролонгованим рівномірним вивільненням ЕПК та ДГК забезпечує підтримку стійкої концентрації кислот в крові. Показаний проти запальний, судинорозширюючий і певний гіпотензивний ефект ПНЖК, властивість попереджати ендотеліальну дисфункцію, знижувати агрегацію тромбоцитів, концентрацію в крові тригліцеридів, підвищувати стабільність атеросклеротичної бляшки і в цілому понижувати ризик фатальних, нефатальних інфарктів.

При прийомі ЕПК в дозі 1,8 г/добу протягом 4,6 років у хворих з гіпертригліцеридемією спостерігалось пониження випадків серцевої смерті, летальних і нелетальних інфарктів міокарду, випадків ангіопластики. При включенні препаратів ПНЖК в комплексну фармакотерапію хронічної серцевої недостатності II-IV функціональних класів спостерігалось пониження загальної смертності і числа госпіталізацій стосовно виявлення серцево-судинних захворювань. В останні роки встановлено, що препарати ПНЖК запобігають виникненню фібриляції передсердь.

На кафедрі фармакології та клінічної фармакології НМУ імені О.О. Богомольця проводили дослідження електронної та просторової структури молекул ЕПК та ДГК.

Встановлені топологічні (відстані між атомами) та квантово-хімічні (розподіл зарядів, електростатичного потенціалу, електронної густини, граничних молекулярних орбіталей) параметри молекул ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислот, що дозволяє поглибити сучасні уявлення про відношення цих сполук до компонентів живих систем з метою розуміння механізмів їх фармакологічної дії.

В молекулах ейкозапентаєнової та докозагексаєнової ПНЖК нижча вакантна молекулярна орбіталь локалізується на ділянці вуглецевого ланцюга з ненасиченими зв'язками, вища зайнята молекулярна орбіталь – на карбоксильній групі. Всі граничні орбіталі мають негативну енергію. Локалізація нижчої вакантної молекулярної орбіталі є подібною до молекул каротиноїдів.

ФАРМАКОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ З СУЦВІТЬ ЛИПИ СЕРЦЕЛИСТОЇ ТА СИРОПУ «ЛИПОФЕН» ПРИ ДИКЛОФЕНАКОВІЙ ГАСТРОПАТІЇ

Позднякова А.Ю., Куценко Т.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

НПЗП-гастропатія являє собою специфічний синдром, який асоціюється з лікуванням пацієнтів нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) і переважно проявляється ураженням (частіше антрального відділу шлунка), рідше дванадцятипалої кишки з появою еритеми, ерозій та/або виразок. Одним з перспективних напрямків терапії НПЗП-гастропатій є застосування лікарської рослинної сировини липи серцелистої, яку можна віднести до лікарських засобів, що поєднують кілька видів фармакологічної активності. У зазначеному зв'язку метою цього дослідження було вивчення противиразкової активності поліфенольного комплексу з суцвіть липи серцелистої і сиропу на його основі під умовною назвою «Липофен» при виразці шлунка, викликаній диклофенаком. Вивчення противиразкової активності поліфенольного комплексу з суцвіть липи серцелистої та сиропу на його основі «Липофен» проводили при субхронічному виразковому ураженні шлунку на моделі диклофенакової виразки шлунку у щурів.

Ульцерогенний агент диклофенак натрію вводили внутрішньошлунково 1 раз на добу (перше введення після 24-годинного голодування без обмеження прийому води) протягом 5 днів у разовій дозі 7 мг/кг. Досліджуваний поліфенольний комплекс з суцвіть липи та сироп на його основі «Липофен» у дозах 25 мг/кг, що були встановлені у раніше проведених дослідженнях як умовно-терапевтичні та препарат порівняння альтан у дозі 1 мг/кг вводили паралельно з

формуванням патології (лікувально-профілактичний режим): один раз на день щодня. З отриманих результатів можна зробити висновок, що досліджені препарати володіють противиразковою активністю на моделі диклофенакової виразки, яка дорівнює 60,10% у поліфенольного комплексу з суцвіть липи та 59,02% – у сиропу «Липофен». Крім цього, активність досліджуваних фармакологічних препаратів перевищує активність препарату порівняння альтаму (50,26%). Саме тому досліджені засоби є перспективними для лікування та профілактики НПЗП гастропатій.

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ НА МОДЕЛІ ЛІНІЙНИХ РАН ШКІРИ

Попов С.Б., Березняков А.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків

Не дивлячись на те, що арсенал сучасних високоефективних НПЗЗ налічує більше 100 різних лікарських препаратів і постійно розширюється, неоднотипні дані з фармакологічної активності й вираженості побічних ефектів протизапальних препаратів, отримані різними авторами в багатьох країнах, у різний період, із використанням неоднакових показників активності істотно ускладнюють порівняльну оцінку ефективності та безпеки в диференційному виборі препаратів даної групи при різноманітних запальних захворюваннях. Тому перед лікарем і провізором стоїть проблема раціонального вибору протизапального препарату й адекватної схеми застосування з урахуванням ефективності та безпеки при лікуванні конкретного захворювання. Враховуючи вищезазначене, було доцільним провести порівняльне вивчення фармакологічної активності протизапальних препаратів різних фармакологічних груп в експерименті. Для порівняльного дослідження були обрані сучасні НПЗЗ, які широко використовуються (неселективні інгібітори ЦОГ – індометацин, диклофенак, піроксікам; селективні інгібітори ЦОГ-2 – росикоксиб, етеракоксиб).

В якості експериментальної моделі були вибрані лінійні рани шкіри спини у щурів, оскільки вони містять в собі всі стадії запалення, (альтерацію, ексудацію та проліферацію). Становило інтерес порівняння впливу обраних препаратів на перебіг запального процесу на різаних лінійних ранах шкіри щурів. Порівняльні дослідження виявили, що всі стандартні НПЗЗ (росикоксиб, етеракоксиб, індометацин, диклофенак, піроксікам) позитивно впливали на всі інформативні показники запалення: зменшували об'єм запаленої площі (у середньому на 40-42

%), нормалізували вміст лейкоцитів у периферичній крові, покращували її реологічні властивості. Виділити який-небудь з вивчених препаратів по ефективності в даній серії експериментів можливості не було.

Таким чином, при лінійних шкірних ранах доцільно рекомендувати, як целекоксиб, росикоксиб, піроксикам, індометацин, так і диклофенак натрію.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ - ФЛАМІКАР

Попович В.П.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

При хворобах печінки, особливо інфекційного та токсичного генезу, розвиваються серйозні порушення її метаболічної, детоксикаційної, синтетичної та інших функцій. Для лікування зазначених порушень часто використовують гепатопротекторні засоби.

Метою роботи було на підставі клініко-експериментальних даних обґрунтувати гепатопротекторну активність фламікару – препарату з плодів горобини звичайної. Для цього нами проаналізовані результати трьох клінічних досліджень.

У неконтрольованому сліпому дослідженні приймали участь 34 хворих віком від 27 до 62 років з тривалістю захворювань печінкою від 1 до 12 років. Встановлено, що Фламікар у дозі 0,75-1,5 г/добу спричиняє виражений терапевтичний ефект при токсичному гепатиті та жировій дистрофії печінки і може застосовуватися як додатковий засіб при хронічному активному гепатиті і цирозі печінки.

В одному з порівняльних досліджень у 24 хворих патологією системи травлення віком від 19 до 79 років до початку лікування було виявлено збільшення розмірів печінки, яка виступала з-під реберної дуги на 2-3 см, була з гострим краєм і щільнуватої консистенції. На 21 день лікування препаратом у зазначеній вище дозі в 22 (91,7%) хворих відмічено достовірне зменшення розмірів печінки.

В іншому порівняльному дослідженні, де взяло участь 64 пацієнти основної групи, показано, що включення Фламікару до комплексної терапії викликає суттєве зменшення клінічних проявів хвороби, в середньому, на 7 днів при хронічному алкогольному гепатиті та на 17 днів при хронічному вірусному гепатиті.

Таким чином, результати клінічного вивчення вказують на те, що лікарський препарат рослинного походження – Фламікар володіє гепатопротекторними властивостями і може застосовуватися для лікування хронічних захворювань печінки.

ЕНДОГЕННІ МЕХАНІЗМИ АНТІНОЦИЦЕПТИВНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ ОПЕРАЦІЙ З ВЕЛИКОЮ КРОВОВТРАТОЮ

Поталов С.О., Голдовський Б.М., Серіков К.В., Корогод С.М.,
Льовкін О.А., Горобець В.П.

Запорізька медична академія післядипломної освіти, м.Запоріжжя

Навіть ефективні методи регіонарної анестезії (спінальна і епідуральна), які повністю забезпечують безболісність оперативних втручань та виключають прояви ноцицептивної стимуляції, потребують використання седативних препаратів, щоб нівелювати прояви психо-емоційного напруження і страху, які відчуває хворий в умовах операційної. Проте майже всі снодійні та седативні препарати, пригнічуючи свідомість, викликають втрату контролю за прохідністю дихальних шляхів, обмежують вентиляцію легень, зменшують судинний тонус та скоротливу здатність міокарду, що потребує додаткового пильного нагляду та лікування. Транскраніальна електростимуляція (ТЕС) забезпечує комфортну садацію хворого під час операції, що виконується під регіонарною анестезією без сторонніх впливів на показники життєво-важливих функцій. Але переваги чи недоліки ТЕС у порівнянні з використанням фармакологічних засобів, таких як пропофол, барбітурати та діазепіни ще не вивчалися. Мета дослідження – визначити ефективність нефармакологічної садації пацієнтів під час оперативного лікування травматичних ушкоджень кісток та суглобів під регіонарною анестезією в порівнянні з використанням фармакологічних засобів для садації. Матеріал та методи - Дослідження проведено у 178 хворих у віці 19-56 років, яким проводились оперативні втручання під регіонарною анестезією (спінальною, епідуральною або блокадою нервових сплетень). У залежності від методу садації хворі були випадково розподілені на 2 групи. У першу групу увійшло 98 пацієнтів, у яких з метою садації під час операції використовували метод ТЕС. У другій групі було 80 хворих, для садації у яких застосовували пропофол (Рекофол). У 1-й групі хворих для попередження негативних вегетативних та гемодинамічних реакцій, що викликані емоційним напруженням, та надання їм психологічного комфорту, перед початком операції, після виконання регіонарної анестезії проводили транскраніальну електростимуляцію (ТЕС) постійним струмом (1.5-2 мА) з перемінною скважністю й частотою прямокутних імпульсів 800-900 Гц та продовжували ТЕС до закінчення оперативного втручання. Перед проведенням ТЕС інформували пацієнта про особливості

немедикаментозної седатії, виключаючої будь-які негативні впливи на організм. Окрім того, попереджали хворого про можливість відчуття під електродами незначного болю, про які він повинен повідомити лікаря, щоб своєчасно зменшити силу струму. Також пацієнта інформували, що під час операції він не буде відчувати ніякого болю та дискомфорту та може спокійно спати. Відмова пацієнта від запропонованого методу седатії, органічні, травматичні або інфекційні захворювання центральної нервової системи, психічні захворювання, наркоманія, алкогольна інтоксикація та тяжкі соматичні хвороби в стадії декомпенсації вважали протипоказами для ТЕС. Електроди апарату електронаркозу “ЛЭНАР”. накладали лобно-мастоїдально з обох сторін. Для попередження електричних опіків під електроди накладали електропровідний гель, або серветки, змочені 0.9% розчином хлориду натрію, постійно стежачи за їх вологістю. У другій групі седатію пацієнтів проводили постійною інфузією 1% розчину пропофолу за допомогою шприцевого насоса “SEP-12S AITECKS” Viltechmedia. Початковий болюс пропофолу був 0,8-1 мг/кг, а через 10 хв. на протязі операції швидкість інфузії складала $2,9 \pm 1,1$ мг/кг год. Ступінь седатії оцінювали за 5 бальною шкалою. Реєстрували випадки неадекватної або надмірної седатії, число випадків болю та непереносимості ТЕС, тремтіння, число епізодів зниження $SpO_2 < 94\%$. Результати: Запропонований метод інтраопераційної седатії відрізняється від відомих схем тим, що після виконання регіонарної анестезії розчином місцевого анестетика заспокоєння пацієнта та надання йому психофізіологічного комфорту і відчуття “відсутності” в операційній досягалось транскраніальною електричною стимуляцією лімбічних структур головного мозку. При цьому розвивається заспокоєність, поверхневий сон, відсутні гемодинамічні та вегетативні прояви емоційного стресу. Седативний компонент регіонарної анестезії досягався за допомогою ТЕС у 73% пацієнтів, дорівнюючи такому ж при використанні пропофолу, але при нефармакологічній седатії була відсутня необхідність контролю за прохідністю дихальних шляхів та не було ознак негативного впливу на серцевий ритм і судинний тонус. У 27% хворих 1-ої групи при проведенні ТЕС або не відмічалось достатнього рівня седатії, або ТЕС були повинні припинити через неприємні відчуття під електродами. У 2-х хворих під час ТЕС відмічали психоемоційне збудження. У всіх цих хворих продовження операції відбувалось після початку довенної седатії пропофолом.

Таким чином: транскраніальна електростимуляція забезпечує задовільний седативний компонент регіонарної анестезії, порівнюваний з седатією пропофолом; неефективність седатії при ТЕС спостерігається у 27% пацієнтів; за допомогою ТЕС досягається підвищення якості анестезії та зменшення витрат на лікування хворих.

ГОМЕОСТАЗОБЕСПЕЧИВАЮЩАЯ ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Поталов С.А., Голдовский Б.М., Сериков К.В., Семенова Т.А.

Левкин О.А., Задорожко Е.А., Случевский А.В.

Запорожская медицинская академия последипломного образования

Оптимизация инфузионной терапии при политравме в условиях догоспитального этапа не утратила своей актуальности. Инфузионная терапия большими объемами кристаллоидных растворов с целью восполнения объема циркулирующей крови (ОЦК) при политравме в условиях ДЭ сопровождается нарастанием массы тела за счет увеличения объема интерстициального пространства на 50-55%, при этом возврат жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло наблюдается не ранее 4-5 суток. При избыточной коррекции гиповолемии коллоидными растворами происходит снижение клубочковой фильтрации, нарушение системы свертывания, возможно развитие отека легких, который характеризуется длительным течением, резистентным к терапии.

Материалы и методы. Неотложная медицинская помощь и интенсивная терапия проводилась 20 пострадавшим с политравмой, биологическая целостность организма (БЦО) которых характеризовалась стрессовой неустойчивостью организма, согласно категориям изменений БЦО и недостаточностью органных повреждений, согласно клинко-лабораторной ориентации органных повреждений. Мужчин было 14, женщин 6. При этом средний возраст мужчин составил 43 ± 4 лет, женщин 37 ± 5 лет.

Результаты и их обсуждение. Кровопотеря при политравме приводит к уменьшению объема циркулирующей крови, нарушению кровоснабжения головного мозга, сердца, почек, развитию тканевой гипоксии и как следствие, отеку головного мозга, острой сердечной и почечной недостаточности. Учитывая осложнения, которые могут возникнуть при недифференцированном применении кристаллоидных растворов и коллоидных растворов на основе гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК), при проведении инфузионной терапии необходимо обращать внимание на волемический эффект этих растворов.

Волемический эффект кристаллоидных растворов (0,9% раствор натрия хлорида, раствор Рингера) составляет 20%, а волемический эффект коллоидных растворов на основе ГЭК (10% раствор Рефортан-плюс, 10% раствор ХАЕС-Стерил, 10% раствор Гемохес) составляет 140%. С целью адекватного возмещения внутрисосудистого дефицита жидкости и предотвращения развития, нежелательных инфузионных

реакций при политравме в условиях ДЭ, нами учитывается волемический эффект кристаллоидных растворов и коллоидных растворов на основе ГЭК в комплексе инфузионной терапии, что предопределяет их соотношение как 7:1. При этом, инфузия носит умеренный характер, таким образом, чтобы среднее артериальное давление (САД) находилось в пределах 55-70 мм рт.ст., что позволяет поддерживать адекватную тканевую перфузию головного мозга и миокарда, и предотвратить усиление кровотечения.

Всем больным катетеризировали 1 или 2 периферические вены, или периферическую и центральную вены, после чего начинали инфузионную нагрузку растворами кристаллоидов (0,9% раствор натрия хлорида или раствор Рингера) и растворами коллоидов на основе ГЭК (10% раствор Рефортан-плюс или 10% раствор ХАЕС-Стерил или 10% раствор Гемохес) в соотношении 7:1, при этом скорость и объем инфузионной терапии определялся границами САД (55-70 мм рт.ст.). Анестезиологическое обеспечение в виде комбинированного внутривенного наркоза с искусственной вентиляцией легких (аппаратом “Кокчетав”). Благодаря проводимым неотложным мероприятиям интенсивной терапии, все пострадавшие были доставлены в течение “золотого” часа в приемно-диагностическое отделение Запорожской городской клинической больницы экстремальной и скорой медицинской помощи в состоянии недостаточности органных повреждений и стрессовой устойчивости организма. Всем пострадавшим в экстренном порядке выполнен хирургический гемостаз полиорганных повреждений, смертей в послеоперационном периоде не было. Таким образом оптимизация инфузионной терапии при политравме в условиях ДЭ позволяет проводить умеренную инфузионную нагрузку с сохранением перфузии жизненно-важных органов и предотвратить усиление кровотечения; благодаря проводимым мероприятиям биологическая устойчивость организма пострадавших с политравмой в условиях ДЭ надежно удерживалась в состоянии недостаточности органных повреждений, предотвращая развитие ее несостоятельности; общий объем инфузионных сред составил 1300 ± 200 мл, что позволило адекватно восполнить внутрисосудистый дефицит жидкости и предотвратить развитие, нежелательных инфузионных реакций при политравме в условиях ДЭ.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ НАНОЧАСТИНОК СРІБЛА

Прискока А. О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
м. Київ

Антибактеріальні властивості срібла були відомі ще у 4 тис. до н.е., як відмічено у працях Плінія. У XIX – на початку XX ст. срібло та препарати на його основі застосовували як ефективні протимікробні засоби.

Однак, починаючи з 40-х рр. XX ст. зацікавленість у розробці препаратів на основі срібла значно знизилась у зв'язку із відкриттям антибіотиків. В наш час, завдяки досягненням нанотехнологій стало можливим створювати препарати нанорозмірного срібла, що володіють низкою переваг перед традиційними засобами, і це дозволило знову зацікавити дослідників цим металом.

Метою даної роботи було за матеріалами публікацій останніх років дослідити світовий стан вивчення фармакологічних властивостей нанорозмірного срібла.

Наночастинки срібла володіють низкою різних фармакологічних ефектів. Головним серед них є протимікробний. Протимікробна дія наносрібла зумовлена тим, що відбувається електростатична взаємодія мікробної клітини, яка має від'ємний заряд, і позитивно заряджених іонів срібла. Має місце утворення комплексів нуклеїнових кислот зі сріблом, що порушує стабільність ДНК і життєздатність мікроорганізмів. Не виключено, що одним із механізмів протимікробної дії іонів срібла є пригнічення трансмембранного транспорту Na^+ і Ca^{++} . Дослідники відзначають наступні стадії дії наносрібла на мікробну клітину:

1. Наночастинки срібла адсорбуються на поверхні мікробної мембрани, руйнують молекули ліпополісахариду, накопичуються на мембрані, підвищуючи її проникність;
2. Наночастинки срібла проникають всередину клітини із вивільненням іонів срібла Ag^+ , викликаючи наступні ефекти:
 - срібло взаємодіє з цитохромами і блокує активність ферментів дихального ланцюгу
 - срібло зв'язується з ДНК, пригнічуючи його реплікацію.

Срібло виявляє протимікробні властивості проти широкого спектру мікроорганізмів, не тільки бактерій, а й грибків, а також вірусів. Вважають, що протимікробні властивості наноструктурованого срібла залежать від розмірів та геометрії даного металу. Інтерес представляє дослідження залежності антибактеріальної активності наночастинок срібла від їх кристалографічних параметрів. Окремо слід звернути увагу на противірусну активність наночастинок срібла: доведено, що має місце блокада зв'язування вірусу імунодефіциту людини ВІЛ-1 із рецепторами CD-4 клітин лінії MT-2.

Іншим ефектом, яким володіє наносрібло, є протизапальна та імуномодуюча дія. Срібло є ефективним імуномодулятором, що

призводить до підвищення кількості імуноглобулінів та Т-лімфоцитів у тканинах товстої кишки та шкіри.

При вивченні впливу препаратів срібла на організм людини відмічена його стимулююча дія на кровотворні органи, що виявляється у зникненні молодих форм нейтрофілів, збільшенні кількості лімфоцитів і моноцитів, еритроцитів і гемоглобіну, уповільненні ШОЕ. Згідно сучасних уявлень, срібло розглядається як мікроелемент, необхідний для нормального функціонування органів і систем організму, а також як засіб, що підвищує імунітет.

Таким чином, наночастинки срібла мають низку фармакологічних ефектів, зокрема протимікробний, протизапальний та імуномодулюючий.

Тим не менш механізм цих ефектів вивчений ще недостатньо. Важливим аспектом вивчення фармакологічної дії нанорозмірного срібла є дослідження його взаємодії із різними компонентами біологічної мембрани: білковими, вуглеводними, ліпідними.

ДІУРЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТІАЗОЛУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

Пругло Є.С., Білай І.М., Щербина Р.О., Попельнюк І.В.,
Сафонов А.А., Гоцуля А.С., Куліш С.М.
Запорізький державний медичний університет

У лікування атеросклерозу входять, перш за все, зміна дієти, фізичні вправи, а також препарати для зниження рівня холестерину в крові. Але як правило при розвитку гіперліпідемії з часом утворюються атерогенні відкладення в стінках судин, що призводить до артеріальної гіпертензії. Тому, для зниження підвищеного артеріального тиску і ризику атеросклерозу призначається медикаментозне лікування. До нього відносять діуретики. Крім того, діуретики також використовуються в лікуванні і інших захворювань серцево-судинної системи, наприклад, серцевої недостатності, а також при порушенні функції нирок, печінки і глаукоми.

Ще в XVI столітті стало відомо, що органічні сполуки ртуті володіють сечогінними властивостями, але у хворих як діуретики їх стали застосовувати з 1920 р. В даний час в лікуванні артеріальної гіпертензії застосовуються декілька груп діуретиків: тіазидні (гідрохлортіазид, хлорталідон, езідрекс), петльові діуретики (фуросемід, піретанід і етакринова кислота) і калійсберегаючі діуретики (тріамтерен і амілорид).

Не дивлячись на свою ефективність, діуретики можуть привести до досить серйозних проблем. Це пов'язано з тим, що при виведенні з

організму нирками зайвої рідини, разом з нею зазвичай виводяться і солі, але на жаль далеко не в тому ж співвідношенні, що характерно для міжклітинної рідини. В результаті втрати солей, особливо калію і кальцію, можуть виникати порушення функції серця і нирок. Можуть розвиватися аритмії, м'язові судоми, порушення зору, лихоманка, шкірний висип, втрата апетиту, нудота, блювота і так далі. Тому, пошук нових засобів серед цієї фармакологічної групи лікарських засобів є актуальною проблемою фармації і медицини.

Метою нашого дослідження був пошук нових високоефективних і не токсичних діуретиків серед похідних 1,2,4-тріазолу.

Таким чином, для досягнення поставленого завдання моделювалася гіперліпідемія у щурів лінії Вістар по методу Yousufzai-Siddiqi, шляхом внутрішньочеревного введення атерогенної суміші (холестерин 40мг/кг і ергокальциферол 350000 Од/кг в розчині соняшникової олії) впродовж 5 днів. Досліджувані похідні 1,2,4-тріазолу вводилися за годину після введення атерогенної суміші. На п'яту добу речовини вводилися з водним навантаженням 5 мл на 100 гр. ваги тварини і визначали спонтанний і водний діурез. В якості засобу порівняння був використаний фуросемід і гіпотіазид.

За результатами дослідження було встановлено, що всі досліджувані речовини не однозначно проявляли діуретичну активність. Були й такі, які проявляли антидіуретичну реакцію. Були відмічені закономірності щодо хімічної структури і діуретичної дії похідних 1,2,4-тріазолу. Дослідження даної групи хімічних сполук продовжується.

ОЦІНКА ВПЛИВУ АМЛОДИПІНУ, БІСОПРОЛОЛУ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЙ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЛІПІДІВ ЕРИТРОЦИТІВ У ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Пузиренко А.М., Горчакова Н.О., Чекман І.С., Брюзгіна Т.С.
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Артеріальна гіпертензія, та асоційовані з нею ускладнення, широко розповсюджена у всьому світі та є однією з головних причин смертності населення. За останні роки все більше уваги приділяється пошуку раціональної, в тому числі низькодозової, комбінованої терапії артеріальної гіпертензії, тому що монотерапія зазвичай не призводить до стійкого зниження артеріального тиску. Згідно останніх рекомендацій Європейської та Української асоціації кардіологів, однією з найбільш ефективних комбінацій вважають сумісне застосування блокатора кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду

третього покоління амлодипіна з високоселективним β 1-адреноблокатором бісопрололом. Незважаючи на багаточисленні дослідження, присвячені вивченню їх фармакодинаміки, певні аспекти дії цих препаратів залишаються невивченими.

Тому метою даної роботи стало дослідження впливу амлодипіну, бісопрололу та їх комбінації на жирнокислотний склад ліпідів еритроцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (SHR).

Досліди проводилися на щурах обох статей лінії SHR, масою 150-180 грам. В якості нормотензивного контролю використовувались щури лінії WKY. Було сформовано п'ять груп по сім тварин в кожній: 1-а – нормотензивні щури, 2-а – щури зі спонтанною артеріальною гіпертензією, 3-я – щури зі спонтанною артеріальною гіпертензією, яким протягом 1,5 місяця вводили амлодипін. 4-та – щури зі спонтанною артеріальною гіпертензією, яким протягом 1,5 місяця вводили бісопролол. 5-а – щури зі спонтанною артеріальною гіпертензією, яким протягом 1,5 місяця вводили амлодипін та бісопролол.

Досліджувані лікарські засоби вводили внутрішньошлунково за допомогою спеціального зонду в умовно терапевтичних дозах (амлодипін 10 мг/кг, бісопролол 20 мг/кг, при сумісному застосуванні амлодипін 3 мг/кг + бісопролол 7 мг/кг).

Артеріальний тиск вимірювали на хвостовій артерії. Жирнокислотний склад ліпідів еритроцитів визначали газовохроматографічним медотом. Отримані кількісні результати обробляли математично-статистичними методами на РС за допомогою програми "Statistica for Windows 5.1".

Жирнокислотний склад ліпідів еритроцитів SHR характеризується зростанням ненасиченості ліпідного комплексу мембран, в основному за рахунок поліненасичених жирних кислот (ЖК).

Зміна співвідношення насичених/ненасичених ЖК у фракції фосfolіпідів на користь ненасичених може бути причиною порушення проникності мембран. А безпосередньо підвищений рівень поліненасичених ЖК може слугувати субстратом для перекисного окиснення ліпідів та утворення ейказаноїдів, що ще більше буде сприяти ушкодженню клітинних мембран та прогресуванню артеріальної гіпертензії.

Після монотерапії амлодипіном та бісопрололом не спостерігалось вірогідної нормалізації співвідношення насичених і ненасичених ЖК у ліпідному комплексі еритроцитів SHR.

При сумісному застосуванні амлодипіну з бісопрололом знижується кількість арахідонової кислоти, нормалізується вміст олеїнової та пальмітинової кислот. Рівень поліненасичених ЖК наближається до

норми.

Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що сумісне застосування амлодипіну з бісопрололом сприяє нормалізації обміну жирних кислот у ліпідному комплексі мембран еритроцитів SHR.

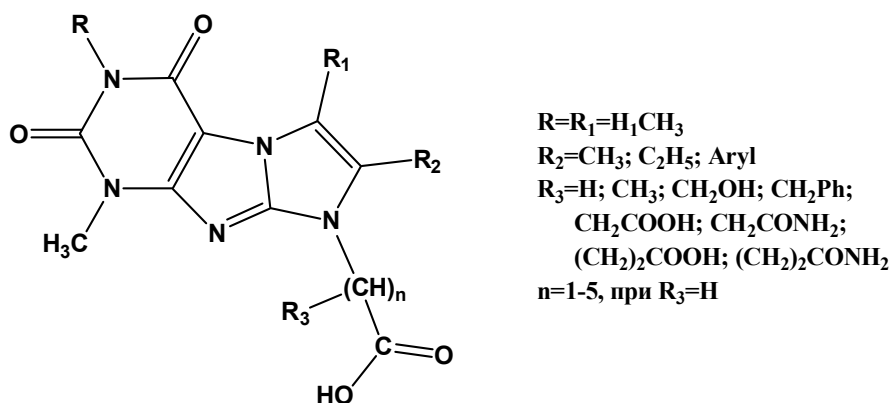
ПОШУК АНТИГІПОКСИЧНИХ СПОЛУК СЕРЕД ПОХІДНИХ ІМІДАЗО [1,2-f] КСАНТИНІЛ-8-АЛКАНОВИХ КИСЛОТ

Рак Т. М., Романенко М. І., Полевик І. К., Мартинюк О. О.,
Александрова К. В., Шарапова Т. А.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Відомо, що імідазо[1,2-f] ксантини виявляють значну діуретичну, бронхолітичну, актопротекторну, гіпотензивну, кардіолітичну, нейролептичну та інші види фармакологічної дії. Слід зазначити, що вказані конденсовані похідні ксантину є малотоксичними сполуками, а отже подальший пошук біологічно активних речовин в ряді імідазоксантинів є перспективним напрямом фармацевтичної хімії.

Метою даного дослідження є розробка методів синтезу та вивчення біологічної дії функціональних похідних імідазо[1,2-f] ксантиніл-8-алканових кислот загальної формули:



Вихідні імідазо[1,2-f] ксантиніл-8-алканові кислоти були отримані реакцією описаних раніше 7-ацилметил-8-бромоксантинів з надлишком амінокислоти при температурі 100-155°C. Одержані кислоти при взаємодії з лугами або органічними основами утворюють водорозчинні солі. Реакцією кислот з метанолом, етанолом та пропіловими спиртами був синтезований ряд естерів, на основі яких одержані відповідні аміді та гідразиди імідазо[1,2-f] ксантиніл-8-алканових кислот. Обговорюються умови проведення реакцій амінолізу та гідразінолізу.

Будова та індивідуальність синтезованих сполук доведена даними

ІЧ-, ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії та методом тонкошарової хроматографії.

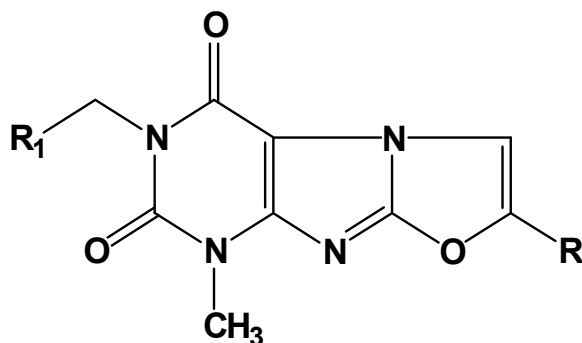
СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ ОКСАЗОЛО[2,3-f] КСАНТИНУ

Рак Т.М., Романенко М.І., Самура Б.А., Таран А.В., Макоїд О.Б.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Літературні дані свідчать, що гетероанельовані по ребру „f“ похідні ксантину відносяться до IV класу токсичності та виявляють високий гіпотензивний, діуретичний, бронхолітичний, нейротропний, антиагрегаційний та інші ефекти.

Отже, пошук нових біологічно активних сполук в даному ряді є цілком виправданим та перспективним, оскільки субстанції оригінальних препаратів зазначеної дії в Україні практично не виготовляються.

З цією метою реакцією 7-ацилметил-8-бромоз-метилксантинів з галогенопохідними вуглеводнів, спиртів, кетонів, амідів та естерів кислот нами був синтезований значний ряд 2,6-дизаміщених 8-метилоксазоло[2,3-f]ксантину загальної формули:



R=alk; Aryl
R₁=alk; Aryl; CH₂OH;
C(O)CH₃; CONH₂;
COOalk

Будова та індивідуальність синтезованих сполук доведена даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії.

Індивідуальність та чистота сполук контролювалась методом тонкошарової хроматографії.

Гостра токсичність вивчалась за методом Кербера. Вивчення нейротропної дії проводили за методом потенціювання дії барбітуратів. Анальгетична та протизапальна дія синтезованих ксантинів вивчена на моделях «оцтових корчів» та гострого асептичного набряку відповідно. Отримані дані біологічних випробувань показали перспективу пошуку біологічно активних сполук серед оксазоло[2,3-f]ксантинів. Були встановлені певні закономірності в ряді «будова – дія».

Для остаточних висновків необхідно провести додаткові біологічні дослідження.

КОНТРОЛЬ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Распутняк С.С., Ніколаєва В.В., Ковтун Л.І.,
Янкова Л.Я., Криворучко Я.В., Кузьменко І.І.
ДП «Державний експертний центр МОЗ України», Київ

Згідно з принципами Належної клінічної практики при проведенні клінічного випробування (КВ) необхідно використовувати систему процедур, що забезпечує якість КВ у всіх його аспектах. Важливою складовою частиною системи забезпечення якості КВ є їх контроль з боку уповноваженого органу, який здійснюється шляхом проведення клінічного аудиту (інспекції).

Клінічний аудит (КА) – процедура офіційної перевірки ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (далі - Центр) документів, приміщень, устаткування та обладнання, записів, системи гарантії якості та інших ресурсів, які мають відношення до КВ і які можуть міститися у лікувально-профілактичному закладі, лабораторіях, приміщеннях спонсора або контрактної-дослідницької організації, тощо.

Проведення КА покладено на Центр та регламентується «Порядком проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань», затвердженим наказом МОЗ України від 23.09.2009р. № 690 (zareestrovaniy в Міністерстві юстиції України від 29.10.2009р. №1010/17026). КА здійснюють фахівці Центру, які мають досвід з питань організації та проведення клінічних випробувань і не беруть участі в їх проведенні. КА може бути плановим, ретроспективним (за даними архіву) та позаплановим (при розгляді окремих питань). Процедура планового КА включає в себе наступні етапи: складання щоквартального плану КА та оприлюднення його на офіційному сайті Центру; надсилання заявнику КВ та/або відповідальному досліднику попереднього повідомлення і плану відповідного КА за 14 днів до початку перевірки та узгодження дати і часу. Сама перевірка складається з відкриваючої зустрічі (знайомство з дослідниками, перевірка їх досвіду та кваліфікації), безпосередньої перевірки КВ (комплектація файлу дослідника, дотримання процедури отримання інформованої згоди, відповідність даних індивідуальних реєстраційних форм даним первинної медичної документації, обіг досліджуваного лікарського засобу, наявність відповідного матеріально-технічного забезпечення, в т.ч. лабораторно-діагностичного обладнання,

тощо), заключної зустрічі (обговорення виявлених недоліків та терміну їх усунення). За результатами перевірки складається звіт та акт КА, який надсилається заявнику КВ та/або відповідальному досліднику.

Відповідно до наказу від 23.09.2009р. № 690 під час КА можуть бути висловлені критичні, суттєві або несуттєві зауваження. До критичних належать зауваження, що стосуються порушень, які негативно впливають на права, безпеку або здоров'я досліджуваних та/або впливають на якість та цілісність даних КВ. Критичні зауваження включають у себе: невідповідність даних, фальсифікацію даних, відсутність первинних медичних документів та чисельні суттєві зауваження. Критичні порушення є абсолютно неприпустимими і призводять до тимчасової або повної зупинки КВ. До суттєвих належать виявлені недоліки, які можуть негативно вплинути на права, безпеку та здоров'я досліджуваних та/або можуть вплинути на якість і цілісність даних КВ. Суттєві недоліки включають у себе відхилення від протоколу КВ та/або чисельні несуттєві зауваження. Суттєві недоліки потребують вчасного їх виправлення. До несуттєвих належать зауваження у випадку виявлення недоліків, які не впливають на права, безпеку та здоров'я досліджуваних та/або не можуть вплинути на якість та цілісність даних КВ. Їх необхідно усунути в робочому порядку.

На протязі останніх 10 років, було проведено 420 КА з них: у 13% перевірок зауважень не було, несуттєві зауваження були висловлені у 78,1%, суттєві у 7,1% КА, критичні зауваження - у 1,8% КА. Під час перевірок нами було відмічено, що моніторинг КВ з боку спонсора при виявленні суттєвих зауважень проводився лише у 21% КВ, при несуттєвих – у 35% КВ, а у випадку відсутності зауважень – моніторинг проводився у 65% КВ.

Таким чином, більшість зауважень відмічались при відсутності належного контролю (моніторингу) клінічних випробувань з боку спонсорів досліджень, що свідчить про необхідність проведення такої процедури для забезпечення якісного виконання КВ. В результаті аналізу виявлених недоліків, визначено подальші шляхи удосконалення контролю КВ для забезпечення (гарантії) їх якості.

ДОСЛІДЖЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ТРАВИ І КОРЕНЕВИЦЬ ГЕРАНІ КРИВАВО-ЧЕРВОНОЇ GERANIUM SANGUINEUM L.

Рибак Л. М.

Київський медичний університет Української асоціації
народної медицини, м. Київ, Україна

Герань криваво-червона широко використовується у народній медицині різних народів світу, у тому числі і в українській народній медицині для лікування різних захворювань, особливо тих, що супроводжувалися гострими запальними процесами. Останні наукові дослідження свідчать про високу противірусну та антибактеріальну фармакологічну активність сировини герані криваво-червоної.

Метою даної роботи було дослідження вмісту амінокислот у траві і кореневищах герані криваво-червоної *G. sanguineum* L. із застосуванням методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Об'єк-том вивчення були трава та кореневища герані криваво-червоної *G. sanguineum* L, зібрані у фазу масового цвітіння (кінець червня 2009 р). у лісі біля с. Н. Петрівці Київської області.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що трава герані криваво-червоної містить 778.5 мг амінокислот на 100 г сировини, а кореневища – 349.0 мг/100 г. Усього ідентифіковано 17 амінокислот, серед них близько 60% сумарного вмісту припадає на сім амінокислот – глютамінова кислота, аспарагін, серин, гліцин, аланін, метіонін та ізолейцин, зокрема, у траві герані криваво-червоної переважає метіонін (95,8 мг/100г), а в кореневищах – аланін (46,0 мг/100г). Метіонін є основним постачальником сульфору до організму, відіграє важливу роль у обміні жирів та синтезі колагену, аланін є важливим джерелом енергії для мозку і ЦНС та регулює рівень цукру в крові. Гліцин приймає активну участь у забезпеченні киснем процесу утворення нових клітин, є джерелом синтезу інших амінокислот, приймає участь в кровотворенні та синтезі імуноглобулінів. Аспарагін відіграє важливу роль в у роботі імунної системи та синтезі РНК та ДНК. Отримані дані дають можливість рекомендувати сировину трави герані криваво-червоної для створення БАД з імуномодельюючою активністю та такою, що сприяє нормалізації обміну речовин і загальному зміцненню організму людини.

ІМУНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФРАКЦІЙ АЛЕРГЕНІВ *CANDIDA* ПРИ ВИЯВЛЕННІ КАНДИДАМІКОЗІВ

Рибалкін М.В., Філімонова Н.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Внутрішньошкірні проби є важливою складовою частиною комплексу лабораторної діагностики, необхідної для виявлення кандидозної інфекції, оцінки ефективності лікування та вивчення клітинного імунітету, але на сьогодні в Україні не випускається

жодного алергену грибів *Candida*.

Метою даної роботи є імунодіагностичні дослідження на моделі генералізованого кандидамікозу алергену грибів *Candida*, який було розроблено на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету.

Для одержання алергену, біомасу грибів *Candida albicans* обробляли фізико-хімічним методом шляхом при дії 5% гідроксидом натрію у поєднанні з ультразвуковою дезінтеграцією. Одержаний алергенний екстракт стерилізували, нейтралізували, очищали від низькомолекулярних речовин шляхом діалізу. В подальшому алергенний екстракт грибів розділяли на окремі фракції молекулярно ваговим методом гель-громатографії. Одержані фракції досліджували за біохімічним складом та вивчали у скринінговому дослідженні при постановці шкірних проб у піддослідних тварин заражених кандидозною інфекцією. Розчини алергенів вводили однократно внутрішньошкірно по 0,1 мл у бокову депільовану частину спинки.

При гель-хроматографії було одержано дві фракції: високомолекулярну та низькомолекулярну. Біохімічний аналіз фракцій показав, що вони складаються з білків та полісахаридів. Основним моносахаридом високомолекулярної фракції є маноза, а низькомолекулярної фракції - глюкоза. За результатами скринінгових досліджень на мурчаках (морських свинках) встановлено, що I фракція (високомолекулярна) виявляє перспективні властивості імунодіагностичного препарату при встановленні кандидозної інфекції.

Таким чином, одержана, за оригінальною технологією, високомолекулярна фракція алергенного екстракту грибів *Candida albicans* є перспективною субстанцією для розробки на її основі складу та технології алергену для імунодіагностики кандидамікозів.

ПОШУК ЗНЕБОЛЮЮЧИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ СЕРЕД 1- ТА 7-ФЕНЕТИЛКСАНТИНІВ

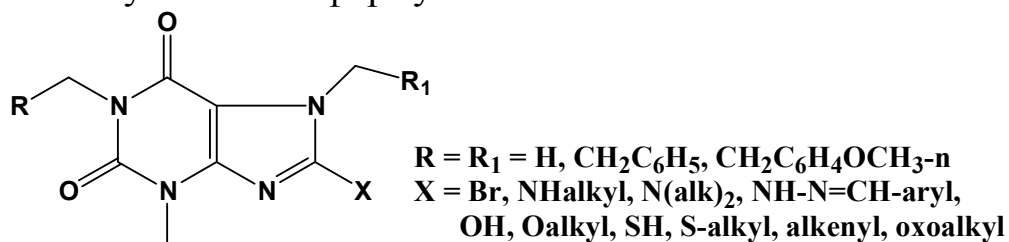
Романенко М. І., Іванченко Д. Г., Шарапова Т. А.,
Самура Б. А., Макоїд О. Б., Білоконь Л. Є.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Похідні метильованих ксантинів (теофілін, теобромін, 3-метилксан-тин) протягом останніх десятиріч викликають велику зацікавленість як у хіміків, так і у фармакологів з декількох причин. Перша з них це особливості структури, які дають можливість вивчати широкий круг нуклеофільних та електрофільних реакцій, що веде до необмежених можливостей в плані структурної модифікації ксантинової

молекули. Друга причина полягає в тому, що похідні ксантину (як природні, так і синтетичні) виявляють широкий спектр фармакологічних ефектів. Слід також зазначити, що ксантини відносяться до мало- або нетоксичних сполук і, не випадково, багато похідних ксантину знайшли застосування в практичній медицині.

Метою даної роботи є спрямований синтез неописаних раніше 1,8-дизаміщених теоброміну, 7,8-дизаміщених теофіліну та 3-метилксантину загальної формули:



Сполуки були синтезовані алкілуванням відповідних 8-бромоксантинів з подальшою взаємодією з різноманітними O-, N-, S-нуклеофілами

Будова та індивідуальність отриманих сполук підтверджена даними ІЧ-, ПМР-спектроскопії та методом ТШХ.

Гостра токсичність вивчалась за методом Кербера. Первинний фармакологічний скринінг показав, що синтезовані сполуки відносяться до IV класу токсичності. Анальгетична дія синтезованих ксантинів вивчена на моделі «оцтових корчів», а протизапальна дія – на моделі гострого асептичного набряку. Дані біологічних випробувань показали, що синтезовані сполуки за показниками зазначених дій наближаються до еталонів порівняння, а деякі сполуки активніші за еталони порівняння – диклофенак натрію, анальгін. Робота в даному напрямку триває.

ПОШУК АНАЛЬГЕТИЧНИХ І ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ СЕРЕД 1,7,8-ТРИЗАМІЩЕНИХ КСАНТИНУ

Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Самура Б.А.,
Корнієнко В.І., Таран А.В., Білоконь Л.Є.

Запорізький державний медичний університет, м.Запоріжжя

Відомо, що больовий імпульс викликає м'язове скорочення. Недостатнє розслаблення м'язового каркасу призводить до формування локального гіпертонусу. У спазмованих м'язових волокнах міняється перфузія і виникає гіпоксія, що супроводжується викидом медіаторів запалення і активацією больових рецепторів. З позицій доказової медицини «золотим стандартом лікування» патологічних станів, що

виявляються гострим (ноцицептивним) болем або гострим болем з подальшою хро-нізацією, є нестероїдні протизапальні препарати. Окрім високоякісного знеболюючого ефекту, похідні пурину мають унікальну сукупність властивостей, що виділяє їх з маси речовин, які виявляють анальгетичну дію, серед яких ультракороткий період напівжиття, що забезпечує високу керованість їх ефектами. Зазначена властивість дає змогу використовувати ксантинові анальгетики для проведення контрольованої анестезії. Виходячи із вище наведеного, можна зробити висновок, що проблема пошуку анальгетичних та протизапальних засобів серед похідних ксантину є актуальною та перспективною.

З метою розширення ряду біологічно активних сполук серед похідних ксантину нами був синтезований ряд 1-етил-8-аміно-, тіо-, гідрази-нотеобромінів.

Будова та індивідуальність отриманих сполук підтверджена даними ІЧ-, ПМР-спектроскопії та методом ТШХ.

Гостра токсичність вивчалась за методом Кербера. За показниками гострої токсичності синтезовані сполуки відносяться до IV класу токсичності. Анальгетична дія синтезованих ксантинів вивчена на моделі «оцтових корчів», а протизапальна дія – на моделі гострого асептичного набряку. В якості еталонів порівняння використовували диклофенак натрію та анальгін. Аналіз отриманих даних показав, що синтезовані сполуки за показниками знеболюючої та протизапальної дії не поступаються, а іноді перевищують еталони порівняння. Встановлені певні закономірності в ряді «будова – дія». Для остаточних висновків необхідні додаткові дослідження.

СИНТЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ПОШУКУ НЕЙРОЛЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ В РЯДІ 7,8-ДИЗАМІЩЕНИХ КСАНТИНУ

Романенко М. І., Мартинюк О. О., Іванченко Д. Г.,
Александрова К. В., Самура Б. А., Таран А. В.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

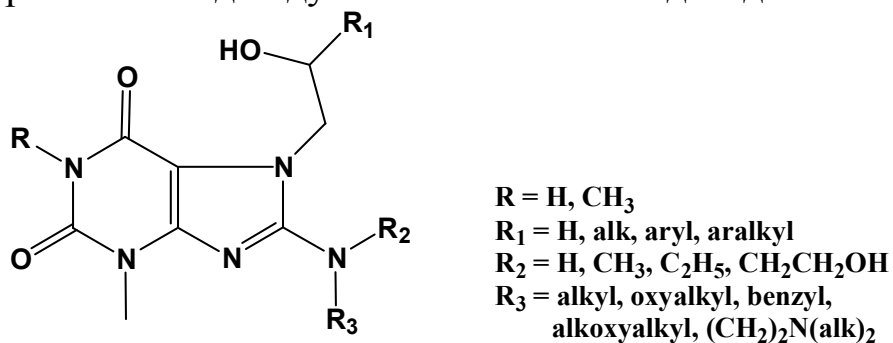
Дана робота є продовженням синтетичних досліджень, направлених на пошук малотоксичних та ефективних нейролептичних препаратів в ряді 8-заміщених 7-β-гідроксіалкілксантинів, оскільки серед них нами раніше були виявлені досить активні сполуки. Не випадково β-гідроксі-етильний фрагмент входить до структури таких відомих препаратів як етаперазин, флуфеназин, піпотіазин, флупентиксол та інші.

З цією метою нами був синтезований широкий ряд 8-аміноза-

міщених 7- β -гідроксіалкілксантинів наведеної нижче формули та вивчена їх нейротропна дія.

Вказані сполуки одержують алкілуванням 8-бромо-3-метилксантину (теофіліну) β -галогенспиртами або епоксидами з подальшим заміщенням атому бром у положенні 8 на залишок первинного чи вторинного аміну.

Будова отриманих сполук підтверджена даними ІЧ-, ПМР-спектро-скопії. Індивідуальність та чистота доведені методом ТШХ.



Вивчення нейротропної дії проводили за методом потенціювання дії барбітуратів. Було встановлено, що більшість сполук виявляє високий нейролептичний ефект, в деяких випадках більший ніж у аміназину. Також дослідження показали, що в ряді 8-амінозаміщених 7- β -гідроксіал-кілксантинів є сполуки з аналептичною дією. Встановлені певні законо-мірності в ряді «будова – дія». Одержані результати свідчать про перспективність пошуку біологічно активних сполук серед 7,8-дизаміщених ксантину.

ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВОЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ З ЕКСТРАКТОМ СОЛОДКИ

Рубан О.А., Березняков А.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків

Рановий процес – це складний комплекс місцевих і біохімічних реакцій організму у відповідь на пошкодження тканини, спрямованих на загоєння ран. Важливу роль у терапії ранового процесу, разом із хірургічним лікуванням, відводять місцевому лікуванню ран із використанням мазей.

Основою фармакотерапії ранового процесу є зменшення запальної реакції, забезпечення антимікробного захисту вогнища рани, очищення ранової поверхні від некротичних утворень, а також стимуляція регенерації та диференціації пошкоджених тканин. Тому загальною стратегією є лікування ран за допомогою комбінованих мазей, які здатні впливати на різні ланки патогенезу патологічного процесу, які б

підсилювали та доповнювали дію один одного.

Враховуючи особливості перебігу ранового процесу, була створена нова комбінована мазь, до складу якої входять сухий екстракт солодки, нітазол, анестезин і емульсійна основа першого ряду.

Мета цієї роботи – вивчення протизапальної дії мазі «Глітацид».

Протизапальну активність мазі вивчали на моделі караге-нінового набряку лапи у мишей. В експериментальній фармакології карагеніновий набряк є класичною моделлю для прогнозування протизапальних властивостей досліджуваного об'єкта. Цей вид набряку є найбільш інформативним, тому що в його розвитку беруть участь різні флоготропні агенти: гістамін, серотонін, кінінова система, простагландини та ін. Препаратом порівняння була мазь «Пантестин» (Дарниця). Дослід-жувані мазі наносили за 1 год. до моделювання карагенінового набряку. Протизапальну активність оцінювали за ступенем зменшення набряку лапи порівняно з групою нелікова-них тварин.

Результати досліджень показали, що в групі тварин, яким наносили мазь «Глітацид», протизапальна активність становила 32,4%, а в групі тварин, яким наносили препарат порівняння – 25,5%. Таким, чином, протизапальна активність мазі з сухим екстрактом солодки в 1,2 разів більша за активність «Пантестина».

ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Рябова О.А., Кашута В.Е.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости аллергодерматозами, в частности атопическим дерматитом (АД), что представляет большую социальную и экономическую проблему. Известно, что в основе АД лежат иммунологические механизмы, определяющие дисбаланс Т-лимфоцитов и гиперпродукцию Ig E. Это обосновывает необходимость проведения различных методов иммунокоррекции, среди которых успешно зарекомендовали себя методы экстракорпоральной коррекции гомеостаза, в частности плазмаферез (ПФ).

Под нашим наблюдением находилось 15 пациентов с АД средней и тяжелой степени тяжести в возрасте от 21 до 35 лет. Всем больным проводились традиционные клинико-лабораторные, иммунологические исследования, консультации смежных специалистов. Пациенты получали традиционную терапию и ПФ. ПФ проводили

гравитационным методом (центрифуга ОС-6М) с использованием одноразовых пластиковых контейнеров Гемасин-500/400-У. Количество крови, взятой за одну процедуру, составляло от 500 до 1000 мл, объем удаляемой плазмы – 270 - 680 мл. Восполнение ОЦК проводилось введением стандартных растворов (физиологический раствор, полиглюкин, реополиглюкин, глюкоза, стабизол, волювен и др.). Количество процедур – 5-8.

При проведении комплексной терапии АД уже после второй-третьей процедуры ПФ отмечалась стабилизация патологического процесса, прекращение зуда, уменьшение отечности, гиперемии и инфильтрации. Динамика клинических проявлений сопровождалась снижением уровня Ig E и ЦИК, что подтверждалось лабораторными исследованиями. В результате проведенной терапии сокращались сроки пребывания больных АД в стационаре и наблюдалось увеличение продолжительности клинической ремиссии.

Таким образом, комплексное лечение больных АД с применением ПФ дает выраженный клинический эффект, сокращение сроков лечения и увеличение продолжительности клинической ремиссии.

МОНИТОРИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛИМФОЦИТАРНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЮ

Самура Б.Б.

Запорожский государственный медицинский университет

Кардиотоксичность и ангиотоксичность цитостатиков является причиной снижения качества жизни, развития побочных эффектов, смерти пациентов, которые не погибли вследствие основного заболевания. Суточное мониторирование артериального давления (АД) широко применяется при в клинической практике, он позволяет изучать средние показатели АД в дневное и ночное время, суточный профиль АД, вариабельность АД, индексы времени гипер- и гипотонии, а также оценивать эффективность проводимой терапии.

Несмотря на сравнительно широкое использование суточного мониторирования АД при артериальной гипертензии, имеются лишь единичные работы по мониторированию АД у больных онкогематологическими заболеваниями при проведении полихимиотерапии с включением цитостатических препаратов и глюкокортикоидов. Изучение суточной кривой АД у этой группы больных представляет интерес в связи с имеющимися сведениями о

развитии недиагностируемых колебаний АД с потенциальным риском возникновения осложнений со стороны жизненно важных органов.

Цель исследования состояла в изучении особенностей суточного профиля АД у больных хронической лимфоцитарной лейкемией после курса полихимиотерапии и корреляционном анализе показателей суточного профиля АД и систолической функции левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. В исследование включили 24 больных хронической лимфоцитарной лейкемией III-IV ст. (7 женщин и 17 мужчин, средний возраст 62 год) после курса полихимиотерапии по программе СНОР (15 больных), СОР (9 больных) Больным проводилась терапия сопровождения с включением дезинтоксикационной противосекреторной и метаболической терапии.

В исследование включались больные, ранее не принимавшие ингибиторов АПФ или если с момента их приема прошло более 5 периодов полувыведения, за 24 ч до исследования не принимались диуретики. В первые сутки после курса полихимиотерапии проводилось мониторирование АД с помощью комплекса суточного мониторирования ЭКГ и АД «Кардиосенс АД» (Украина). Мониторирование начиналось в 9-10 ч утра и продолжалось 24 ч. Анализ результатов мониторирования производился при наличии не менее 85% достоверных измерений. Анализировали следующие показатели: средние показатели систолического и диастолического АД (САД и ДАД) за сутки, день и ночь; индекс времени дневной систолической и диастолической гипертензии (ИВСАДд и ИВДАДд); индекс времени ночной гипертензии (ИВСАДн и ИВДАДн); индекс времени гипотензии САД и ДАД в дневное и ночное время, учитывались измерения, при которых САД было меньше 110 мм рт.ст. в дневное время и 105 мм рт.ст. в ночное время, ДАД - менее 65 и 60 мм рт.ст. соответственно; вариабельность АД (ВСАДд и ВДАДд, ВСАДн и ВДАДн). Рассчитывали также суточный индекс (СИ). В день мониторирования больным проводилась оценка сократительной функции (ЛЖ). Определяли конечный систолический (КСО) и конечный диастолический (КДО) объемы, ФВ.

Результаты и обсуждение. При анализе данных суточного мониторирования АД обращало на себя внимание отсутствие гипертонии у большинства больных с указанием на нее в анамнезе (средние показатели САДсут $116,92 \pm 3,91$ мм рт.ст., ДАДсут $67,99 \pm 2,31$ мм рт.ст.). Отмечено абсолютное преобладание монофазной (81%) суточной кривой с СИ менее 10% - "non-dipper". Остальные 19% больных относились к группе "dipper" (11%) и "night-peaker" (8%).

Средние показатели СИСАД и СИДАД имели значения $5,71 \pm 1,49$ и $7,21 \pm 1,54\%$, которые свидетельствуют о недостаточном снижении АД в ночное время.

Обращает на себя внимание существенно большая частота нарушений циркадного ритма, в исследуемых подгруппах больных по сравнению как с общей популяцией, так и с популяцией пациентов с неосложненной эссенциальной гипертонией, в которых нарушения циркадного ритма регистрируются с частотой 15-30%.

Возможно, монотонная суточная кривая АД является компенсаторно-приспособительной реакцией для защиты жизненно важных органов, в первую очередь миокарда, головного мозга и почек, от гиперфузии.

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

Самура Б.Б., Салионова В.И., Ушакова В.В.

Запорожский государственный медицинский университет
Запорожская областная клиническая больница г.Запорожье

Высокие показатели заболеваемости злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной ткани с учетом высокой стоимости обследования и лечения больных дают основание считать гемобластозы социально значимыми заболеваниями, требующими дорогостоящих видов лечения и дополнительных источников финансирования, в том числе и из государственного бюджета.

Современные высокотехнологичные методы диагностики и лечения больных гемобластозами, кроме адекватного финансирования, включают:

- высокий уровень квалификации и подготовка кадров врачей и медсестер;
- комплекс лабораторий диагностики гемобластозов (цитоморфологии, иммуноморфологии, цитогенетики др.);
- амбулаторную службу с дневным стационаром;
- палаты асептического содержания больных;
- обеспеченность компонентами крови, в том числе тромбоконцентратом;
- возможность выделения стволовых клетки периферической крови;
- внедрение эффективных международных и отечественных протоколов лечения гемобластозов.

В гематологических отделениях и кабинетах проводится лечения

больным с острыми и хроническими лейкозами, лимфомами, лимфогранулематозом и депрессиями кроветворения согласно клиническим протоколам оказания медицинской помощи больным по специальности «гематология» (приказ МОЗ Украины № 647 от 30.06.2010). Всем больным при необходимости проводятся лабораторные и инструментальные обследования, биопсия лимфоузла, пункция костного мозга и трепанобиопсия.

Начата работа по формированию регистра больных с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями, множественной миеломой, хроническим миелолейкозом, наследственными коагулопатиями. Создание регистра больных с заболеваниями крови позволит обеспечить контроль за лечением пациентов, получающих дорогостоящее лечение препаратами и оценить их эффективность.

Современные стандарты лечения гемобластозов невозможно осуществлять без высокотехнологичных методов обследования. К ним относятся: морфологические, иммуно-морфологические, иммуно-химические, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования, позволяющие определить вариант заболевания, факторы риска, прогноз и назначить соответствующую им терапевтическую тактику.

После установления диагноза больному проводится по показаниям цитостатическая терапия, гемотранфузионная терапия компонентами крови, терапия сопровождения: антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия.

Точная диагностика формы и стадии процесса - важный этап лечения больных по протоколам. Это является основой для улучшения качества, результатов лечения и рационального использования дорогостоящих медикаментов. Назрела необходимость создания комплекса лабораторий централизованной диагностики гемобластозов. Это требует времени и значительных средств.

С учетом изложенного, высокая заболеваемость населения болезнями системы крови, а также необходимость широкого внедрения в практику работы гематологической службы современных технологий диагностики и лечения требуют дальнейшего совершенствования организации оказания специализированной медицинской помощи больным с заболеваниями системы крови (наследственными коагулопатиями, гемобластозами и новообразованиями лимфатической системы).

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие основные задачи:

- организация и внедрение современной системы диагностики и лечения больных с заболеваниями крови;

- укрепление материально-технической базы учреждений здравоохранения, оказывающих специализированную медицинскую помощь больным с заболеваниями крови;
- организация областных гематологических центров с лечебно-диагностическим отделением, дневным стационаром, организационно-методическим отделом с регистром заболеваний крови, лабораторией;
- создание на базе гематологических стационаров отделений пересадки костного мозга;
- повышение профессиональной подготовки кадрового состава гематологической службы;
- подготовка кадрового состава врачей и медицинских сестер гематологических отделений, использования современных высокотехнологичных методов диагностики и внедрение в практику международных протоколов лечения.

Результаты лечения заболеваний системы крови необходимо оценивать с помощью комплекса показателей, которые должны отвечать ряду требований.

Во-первых, показатели должны качественно оценивать результаты лечения.

Во-вторых, показатели должны быть дифференцированными по заболеваниям, разным возрастным группам (до 60 лет, старше 60 лет):

- острые лейкозы (частота ремиссии, ранняя летальность, смертность в ремиссии, общая и безрецидивная выживаемость);
- хронические лейкозы (трёх-, пятилетняя общая выживаемость).

Приведённые выше показатели используются при оценке результатов научных исследований, но не приняты в официальной статистической отчётности. Принципиальным является определение допустимого для современной гематологии интервала для каждого показателя и для каждой нозологии. Установленные величины должны выступить в качестве основы при оценке деятельности гематологической службы.

В-третьих, некоторые косвенные данные могут помочь высветить серьёзные проблемы в нашей медицине. Примером может служить соотношение количества выявленных больных и количества больных, которым была проведена программная терапия (особенно важен этот показатель для характеристики лечения больных старше 60 лет).

Важным является внедрение механизма, обеспечивающего внедрение алгоритмов диагностики (с определением необходимого минимума диагностических мероприятий) и применение эффективных стандартных протоколов лечения. Он поможет:

- сформировать условия, при которых не было бы возможности оправдывать неумение или нежелание проводить современную терапию плохим прогнозом того или иного заболевания, скрывать за диагнозом неэффективную работу врачей;
- обеспечить ответственность врача за выбор стратегии лечения, не отвечающей современным подходам к терапии.

Механизм должен включать:

- систему оценки деятельности гематологического подразделения;
- конкретные мероприятия со стороны органов власти по развитию лабораторно-диагностической службы;
- меры взаимодействия гематологической службы и службы переливания крови;
- конкретные меры по внедрению высокотехнологичных методов лечения (трансплантация стволовых клеток крови);
- меры по созданию регистров по конкретным нозологиям;
- информационно-аналитическое обеспечение гематологической службы (необходима система мониторинга зарубежной научной литературы с предоставлением возможности специалистам доступа к его результатам посредством Интернета, целесообразна организация оперативных консультаций в онлайн-режиме).

В механизме особое внимание должно быть уделено ответственности органов власти и администраций различного уровня за развитие гематологической службы. Отвечать за плохую работу должны как медики, так и местные органы власти.

Целесообразна разработка концепции развития, где должен быть реализован комплексный подход к решению проблем, связанных с развитием гематологической службы.

В качестве приоритетного направления необходимо рассматривать внедрение высокотехнологичных методов терапии.

Необходимо добиться понимания, что при адекватной терапии онкогематологический диагноз – не приговор.

Важно довести до сведения не только медицинских работников, но и местных органов власти данные о результатах лечения онкогематологических заболеваний в ведущих зарубежных клиниках и возможности повторения их результатов в нашей стране со ссылкой на конкретные полученные в отечественных клиниках результаты.

Реализация передового зарубежного и отечественного опыта должна быть нормой, а не исключением.

Важным является информированность населения, что формирует отношения общества к онкогематологическим заболеваниям.

ЗАСОБИ МЕТАБОЛІЧНОЇ ДІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ

Саріан О.І.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків

Проблема раціонального лікування одного з найбільш поширених хронічних дерматозів, а саме псоріазу, є актуальною в сучасній дерматології. Сьогодні визнано, що хворі імуноопосередкованими хворобами, включаючи псоріаз, мають високий ризик розвитку «системної» коморбідності, наприклад, серцево-судинні захворювання, ожиріння, цукровий діабет. Порушення ліпідного обміну надають негативний вплив на стан мікроциркуляції і клінічний перебіг псоріазу. Проведене нами дослідження ліпідного спектра сироватки крові у хворих встановило достовірне підвищення в 1,2 рази рівня загального холестерину, в 1,4 рази – холестерину ліпопротеїдів низької щільності, в 2,3 рази - індексу атерогенності ($p < 0,05$).

За останні роки значно розширилися терапевтичні можливості, що обумовлено використанням нових ефективних лікарських препаратів. Враховуючи багатофакторний патогенез дерматозу, в терапії повинні застосовуватися засоби, що коригують енергетичний, пластичний обмін, процеси перекисного окислення ліпідів і т.д. В цьому відношенні цінним є вітчизняний препарат Кардонат, який містить коферментні форми вітамінів групи В та амінокислоти, володіє широким спектром метаболічної дії.

Призначення хворим на псоріаз (в стаціонарну стадію) на фоні базисної терапії (седативні, протизапальні засоби) препарату Кардонат протягом 3-4 тижнів надавало сприятливу дію на клінічний перебіг дерматозу, що проявлялася зменшенням еритеми, інфільтрації та лущення в осередках на фоні покращення загального стану хворих. Через 1 місяць після початку лікування спостерігалася позитивна динаміка лабораторних показників - вірогідне пониження на 19,9% рівня загального холестерину, на 26,1% - холестерину ліпопротеїдів низької щільності, на 23,7% - індексу атерогенності, однак для досягнення цільових рівнів ліпідів необхідне більш тривале призначення препарату. Кардонат добре переноситься пацієнтами, побічної дії не зареєстровано.

Комплексна терапія хворих на псоріаз із включенням в базисну схему препарату Кардонат підвищує ефективність лікування, надає гіполіпідемічну дію, супроводжується поліпшенням клінічного перебігу дерматозу і позитивним впливом на метаболічні процеси, стан мікроциркуляції, зменшує кількість вживаних терапевтичних засобів, не

викликає розвитку побічних ефектів.

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ S-ПОХІДНИХ 5-ГЕТЕРИЛ-4-(АРИЛ-, ГЕТЕРИЛАМІНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

Сафонов А.А, Панасенко О.І., Книш Є.Г.

Запорізький державний медичний університет, м.Запоріжжя

Аналіз наукової літератури за останні десятиріччя показав, що великі синтетичні можливості в напрямку створення нових ефективних лікарських субстанцій надають гетероциклічні сполуки, зокрема похідні 1,2,4-тріазолу. Ядро 1,2,4-тріазолу є основою багатьох синтетичних лікарських засобів. Особливу зацікавленість викликають S-похідні 5-гетерил-4-(арил-, гетериламіно)-1,2,4-тріазол-3-тіолів, як потенційні біологічно активні сполуки, серед яких можуть бути знайдені високоефективні лікарські засоби.

Метою нашої роботи є синтез нових сполук в ряді S-похідних 5-гетерил-4-(арил-, гетериламіно)-1,2,4-тріазол-3-тіолів та вивчення їх фізико-хімічних властивостей, аналіз біологічної активності, а також встановлення закономірностей між хімічною будовою та біологічною дією.

У якості вихідних сполук нами були використані 5-гетерил-4-(арил-, гетериламіно)-1,2,4-тріазол-3-тіоли, де в якості замісників в п'ятому та четвертому положенні ядра 1,2,4-тріазолу є залишки піридину та фурану відповідно. Для цих сполук вивчалися реакції з галоген алканами (октилбромістий, амілбромістий, бутилбромістий, циклохлоргексан). Нами також були проведені реакції з хлорацетатною кислотою і отримали відповідні ацетатні кислоти. Для кислот синтезовані солі з органічними та неорганічними основами.

Будову отриманих сполук було підтверджено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів (елементного аналізу, УФ-, ІЧ-спектро-скопії, ПМР-, МАСС-спектрометрії), а їх індивідуальність підтверджена хроматографічно.

Для більшості синтезованих речовин вивчена гостра токсичність, протимікробна, діуретична, протизапальна дія, гіпоглікемічна та діуретична активності на фоні експериментальної гіперліпідемії. Встановлено, що більшість синтезованих нами сполук малотоксичні або практично нетоксичні речовини. Виявлені деякі закономірності між хімічною будовою та біологічною дією.

ВИБІР ЗНЕБОЛЕННЯ ПРИ ІНТРАОПЕРАЦІЙНІЙ

НОРМОВОЛЕМІЧНІЙ ГЕМОДИЛЮЦІЇ

Серіков К.В., Воротинцев С.І., Поталов С.О., Голдовський Б.М.,
Корогод С.М., Льовкін О.А., Горобець В.П.

Запорізька медична академія післядипломної освіти, м.Запоріжжя

Більшість внутрішньовенних анестетиків пригнічують продуктивність серцево-судинної системи та споживання кисню організмом. Гостра нормоволемічна гемодилюція (ГНГ), як метод збереження крові, має унікальні переваги, що стосуються вартості, простоти, практичності, безпечності. ГНГ супроводжується підвищенням серцевого індексу (CI) і зменшенням системного судинного опору (SVR), що компенсує зниження кисневої ємності крові.

Мета дослідження: оцінити вплив тотальної внутрішньовенної анестезії (ТВВА) та епідуральної анестезії (ЕА) у сполученні з поверхневою ТВВА на критичний рівень гемоглобіну (Hb) при ГНГ.

Матеріал та методи. 18 хворих (43 ± 12 років) без супутньої патології (ASA 2), яким виконували розширені резекції печінки. ГНГ - цільовий гематокрит 26-28%.

У залежності від методу анестезії хворі розділені на 2 групи – ТВВА (n=8) та ЕА (n=10).

Реєстрували параметри центральної гемодинаміки та кисневого режиму на етапах анестезії та операції. Статистика – критерій Kruskal-Wallis.

Результати. Під час ТВВА відбувалося зниження CI, що супроводжується підвищенням SVR й розвитком венозної гіпоксемії при зниженні Hb менше 70 г/л. У хворих групи ЕА гіпердинамічний стан кровообігу був стабільним протягом всієї операції, DO₂ та SvO₂ навіть при зменшенні Hb менше 70 г/л не змінювались.

Висновки. ЕА – метод вибору при використанні ГНГ. Концентрація Hb 70 г/л при ГНГ в умовах ТВВА є критичним рівнем, що визначає необхідність трансфузії еритроцитів й інотропної підтримки кровообігу. При ЕА зберігається гіпердинамія кровообігу, тому Hb <70 г/л не є критичним для гемотрансфузії.

ДИФЕРЕНЦІЙНА ІНФУЗІЙНО-ТРАНСФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ ТРАВМАТИЧНИХ КРОВОТЕЧ

Серіков К.В., Голдовський Б.М., Поталов С.О.,
Корогод С.М., Воротинцев С.І., Льовкін О.А., Горобець В.П.
Запорізька медична академія післядипломної освіти, м.Запоріжжя

При будь-якій кровотечі підтримка внутрішньосудинного об'єму є життєво важливою, тому що допомагає організму хворого адаптуватися до крововтрати. При цьому, якщо інфузійну терапію починають енергійно, ще до зупинки кровотечі, то вона може нанести шкоду хворому. Раннє заповнення внутрішньосудинного об'єму при гіповолемії залишається спірним питанням – введення великої кількості рідини супроводжується порушенням тромбоутворення, посиленням кровотечі і підвищенням смертності. Інфузійні розчини являють собою синтетичні рідкі середовища, які застосовуються для тимчасового усунення дефіциту об'єму циркулюючої крові (ОЦК), підтримки артеріального тиску (АТ) та поліпшення кровопостачання до тканин. Основною метою трансфузійної терапії є створення умов для підтримки на необхідному рівні доставки кисню (DO_2) до тканин. Нижня межа толерантності до гострої нормоволемічної анемії невизначена. У відповідь на анемію, здорова, нормоволемічна доросла людина може збільшувати серцевий викид п'ятикратно. Припускають, що DO_2 є адекватною у більшості здорових індивідуумів якщо концентрація гемоглобіну (Hb) складає 70 г/л і при рівні гематокриту (Ht) 18-25%. Показано що при цьому рівні Ht і до зниження рівня Hb нижче за 60 г/л в серцевому м'язі не накопичується молочна кислота. Серцева недостатність не розвивається зазвичай до рівня Ht нижче 10%. Статистичний аналіз випадків лікування хворих, що відмовилися від гемотрансфузії, вказує на те, що Hb не є самостійним маркером ускладнень до рівня 30 г/л.

Мета. Оптимізація інтраопераційної інфузійно-трансфузійної терапії при виконанні невідкладних хірургічних втручань, що супроводжуються середньо-тяжкою кровотечею.

Матеріали та методи дослідження. Досліджено 18 хворих з гострими середньо-тяжкими кровотечами внаслідок ножових поранень, яким надавалася невідкладна хірургічна допомога в умовах 9 міської клінічної лікарні міста Запоріжжя з 2007 по 2009 рік, об'єм крововтрати відповідав II-IV класу за класифікацією Американської колегії хірургів. Всі хворі чоловіки, віком 24-69 років. Усім постраждалим в екстреній та невідкладній черзі виконувалася оперативна зупинка кровотечі та усунення її причини. З метою адекватного відшкодування дефіциту ОЦК усім хворим катетеризували 1 або 2 периферичні а потім центральну вени для забезпечення швидкості інфузії 200-400 мл/хв. Інфузійна терапія проводилась ізотонічними кристалоїдними розчинами та колоїдними розчинами на основі ГЕК у співвідношенні 5:1 з такою швидкістю, щоб на 5-7 хвилині інтраопераційної інфузійної терапії систолічний АТ був в межах 80-90 мм рт.ст. В умовах незупиненої гострої кровотечі застосовувалась помірна інфузійна терапія з підтриманням середнього АТ

в межах 55-70 мм рт.ст., достатнього для збереження тканинної перфузії та профілактики посилення крововтрати. З метою зменшення ознак серцево-судинної недостатності на фоні помірної інфузійної терапії проводили інотропну підтримку міокарду за допомогою дофаміну в дозах 5-10 мкг/кг/хв. Після досягання хірургічного гемостазу та усунення ознак серцево-судинної недостатності, в умовах відсутності вазопресорної підтримки, подальша інфузійна терапія проводилася за правилом “5-2”. Правило “5-2”: після відновлення центрального венозного тиску (ЦВТ) в межах 8-14 см вод.ст. проводили інфузійне навантаження 200 мл 0,9% натрію хлориду (NaCl) протягом 10 хв.: 1) Якщо ЦВТ підвищувався більш ніж на 5 см водн.ст. – інфузію припиняли. 2) Якщо підвищення ЦВТ відбувалося в межах 2-5 см водн.ст. – проводили 10 хвилинне спостереження: 2.1) якщо рівень ЦВТ залишався підвищеним в межах 2-5 см водн.ст. – інфузія припинялась в умовах моніторного контролю; 2.2) якщо ЦВТ не перевищував вихідний рівень більш ніж на 2 см водн.ст. – інтраопераційна інфузійна терапія продовжувалася 200 мл 0,9% NaCl з подальшим проведенням моніторного контролю, доти, поки зберігалась необхідність в інтраопераційній інфузійній терапії. Еритроцитарну масу застосовували при концентрації Hb менше 70-80 г/л у постраждалих без супутньої патології, у пацієнтів з супутніми захворюваннями гемотрансфузію виконували при концентрації Hb нижче 90-100 г/л, а при неконтрольованій профузній кровотечі здійснювали трансфузію еритроцитарної маси при концентрації Hb нижче 100 г/л. Таким чином оптимізація інтраопераційної інфузійно-трансфузійної терапії середньотяжких кровотеч дозволяє диференційно використовувати інфузійні розчини та компоненти крові, що запобігає летальності у хворих яким виконувались невідкладні хірургічні втручання з приводу травматичних ушкоджень.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АКСИЛЛЯРНОГО ГИПЕРГИДРОЗА

Сербина И.М., Калашникова В.С., Качук Ю.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования,
г. Харьков

Гипергидроз представляет собой нарушение функции системы потоотделения, при котором продуцируется избыточное количество пота. Гипергидроз может представлять собой нормальную реакцию на внешние раздражители или быть следствием какого-либо заболевания (сахарный диабет, гипертиреоз, туберкулез, ревматизм).

В клинической классификации гипергидроза выделяют локальную (ограничена подкрыльцовыми впадинами, ладонями, подошвами или

областью лица) и генерализованную формы. В результате повышенного потоотделения происходит мацерация кожи, изменение ее кислотности, что создает благоприятные условия для развития грибковой и пиогенной флоры.

Это заболевание неблагоприятно влияет на качество жизни человека, т.к. может сопровождаться неприятным запахом – бромидроз, а также обладать окрашивающими свойствами – хромгидроз.

Современная медицина позволяет предложить пациентам, страдающим аксиллярным гипергидрозом, достаточно много способов и средств для облегчения течения данного заболевания.

Все методы лечения аксиллярного гипергидроза можно разделить на две группы - консервативные и хирургические.

К консервативным методам лечения относят:

1) медикаментозное лечение (назначение беллатаминала, белласпона, беллоида); 2) использование алюмохлоридов, таких, как «Dry Dry» (содержание Aluminium Chloride – 30,5%), «Odaban» (содержание Aluminium Chloride - 20%) , «Maxim» (содержание Aluminium Chloride – 15%); 3) электрофорез подмышечных впадин прибором «Дрионик»; 4) использование инъекций ботулотоксина А («Ботокс», «Диспорт», «ВТХА»).

К хирургическим методам лечения аксиллярного гипергидроза относят: 1) различные виды симпатэктомии;

2) кюретаж подмышечной впадины;

3) липосакция подмышечной впадины;

4) удаление кожного лоскута в зоне гипергидроза.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

Сербина И.М., Шмелькова К.С., Качук Ю.С., Калашникова В.С.
Харьковская медицинская академия последипломного
образования, г. Харьков

Сложность взаимодействия различных патогенных факторов в развитии гнездной алопеции (ГА) обуславливает недостаточную эффективность существующих терапевтических методов и предопределяет интерес к поиску новых возможностей в лечении этого дерматоза. Некоторые звенья механизма развития ГА (нарушение процессов перекисного окисления липидов, дисбаланс микроэлементов, Витамина-нов, аминокислот и др.) являются отражением метаболических нарушений в организме, в связи с чем использование препаратов,

корректирующих данные изменения, является патогенетически обоснованным.

Пантогар – новый комбинированный препарат, действие которого обусловлено синергическими эффектами входящих в его состав компонентов (медицинские дрожжи, нитрат тиамин, кальция пантотенат, цистин, аминокислота, кератин). Целью нашей работы стала оценка эффективности использования Пантогара в комплексном лечении больных ГА.

Под нашим наблюдением находилось 22 больных ГА в возрасте 18-50 лет. Легкая степень тяжести (площадь поражения волосистой части головы до 25 % и давность заболевания до 6 месяцев) отмечалась у 12 пациентов, средняя степень (лентовидная форма с площадью поражения от 25 % до 50 %, локальная форма с площадью поражения более 25 %, длительность заболевания от 6 месяцев до 4 лет) – у 10 больных ГА. Для изучения эффективности различных методов терапии больные были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали традиционную терапию, второй - традиционную терапию и препарат Пантогар внутрь по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 3-6 месяцев в зависимости от степени тяжести заболевания.

Улучшение клинического течения дерматоза быстрее наступало у больных второй группы и выражалось в прекращении прогрессирования процесса, восстановлении фолликулярного аппарата и появлении роста волос, что свидетельствует о целесообразности использования Пантогара в комплексной терапии больных ГА.

ПОИСК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ВИДОВ РОДА PLANTAGO L.

Смойловская Г.П., Хортецкая Т.В., Мазулин А.В., Гречаная Е.В.

Запорожский государственный медицинский университет

Подорожник - одно из самых древних лекарственных растений. Еще Авиценна применял листья подорожника также как ранозаживляющее и кровоостанавливающее средство. Древние греки применяли семена подорожника при дизентерии, воспалительных состояниях желудка, кишечника и других заболеваниях. Род Подорожник - однолетние или многолетние травы, распространённые по всей планете. Известно около 250 видов, произрастающих в умеренных и субтропических поясах Европы, Азии, Африки и Америки.

На территории Украины встречается повсеместно до 15 видов данного рода. Подорожники неприхотливые растения, зачастую считающиеся сорняками. Наиболее известны из них подорожник большой, подорожник блошный, подорожник средний, подорожник ланцетолистный и другие. Фармакопейным видом является подорожник

большой, Самые известные из него препараты - настой, «Плантаглюцид», настойка, которые обладают противовоспалительной, антиоксидантной, гиполипидемической, кровоостанавливающей активностью.

Настой из листьев подорожника применяют как отхаркивающее средство, а сок - для улучшения пищеварения при лечении гастритов и энтеритов. В народной медицине отвар, настой, сок подорожника используется при нефрите, энурезе, диарее, сибирской язве, раке легких. В гинекологии отвар семян подорожника применяют при эндокринной форме женского бесплодия.

Широкое фармакологическое действие видов рода обусловлено наличием комплекса биологически активных веществ (полисахаридов, флавоноидов, оксикоричных кислот, иридоидов, витаминов, дубильных веществ). В то же время химический состав большинства видов изучен недостаточно.

Сравнительное исследование данных лекарственных растений и близких к ним в систематическом отношении видов, а также стандартизация сырья и фитопрепаратов имеют актуальное значение для дальнейшего изучения перспективных видов рода *Plantago L.* и получения новых высокоэффективных лекарственных средств кровоостанавливающего и противовоспалительного действия.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЛІЗИНОПРИЛУ

Сова Д.Є.

Науковий керівник: чл.-кор. НАН та АМН України, д.м.н., проф. І.С.Чекман
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Кафедра фармакології та клінічної фармакології
(зав. каф.: чл.-кор. НАН та АМН України, д.м.н., проф. І.С.Чекман), м.Київ

Актуальність. Артеріальна гіпертензія вважається однією з основних причин смертності і інвалідизації населення у працездатному віці. Тому важливим напрямком сучасної фармакології є розробка нових антигіпертензивних засобів, а також дослідження властивостей вже існуючих лікарських засобів.

Мета. Вивчити основні фармакологічні та біохімічні властивості ліприлу, як активного антигіпертензивного засобу.

Матеріали та методи. Фармакологічні, біохімічні, фізіологічні, морфологічні.

Результати. Лізиноприл — представник класу інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту (АПФ). Належить до групи

препаратів першої лінії, що застосовуються для лікування арте-ріальної гіпертензії. Інгібітори АПФ блокують активність ренін-ангіотензинової системи і проявляють ангіопротекторну, кардіопротекторну, антиатерогенну, протитромботичну дію.

Дослідження ліприлу проводилися на групі щурів різної статі зі спонтанною артеріальною гіпертензією.

1. Гіпотензивна активність. Дослідження, що були проведені на гіпертензивних щурах протягом 90 днів показали зменшення артеріального тиску під впливом лізиноприлу з $147 \pm 5,2$ мм. рт.ст. до $121 \pm 5,1$ мм.рт.ст., що є статистично значущим зниженням артеріального тиску.

2. Вплив лізиноприлу на осмотичні властивості еритроцитів щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією. Експериментальні дані змін осмотичної резистентності еритроцитів у щурів зі САГ свідчать про порушення функції еритроцитарних мембран у тварин з цією патологією (значне підвищення проникності мембран в умовах спонтанної гіпертензії). Застосування ліприлу значно зменшувало ступінь гемолізу еритроцитів у всіх розчинах NaCl. Тобто, при застосуванні лізиноприлу стан мембран покращувався, але повністю не нормалізувався. Їх проникність залишалася ще високою.

3. Вплив лізиноприлу на жирно кислотний склад ліпідів щурів з спонтанною артеріальною гіпертензією. Переважання ненасичених жирних кислот ліпідного комплексу за рахунок накопичення есенціальних жирних кислот, що обумовлює достовірний ріст поліненасичених жирних кислот може бути однією з причин розвитку артеріальної гіпертензії у щурів. Дія лізиноприлу не викликає значної зміни ліпідного складу і не чинить негативного впливу на ліпідний комплекс у щурів з спонтанною артеріальною гіпертензією.

4. Вплив лізиноприлу на ультраструктуру міокардіоцитів у щурів з спонтанною артеріальною гіпертензією. Електронномікроскопічний аналіз міокарда лівого шлуночка гіпертензивних щурів після 3-х місячного застосування лізиноприлу показав, що на фоні часткового збереження структурних пошкоджень, які відмічались у щурів з САГ без застосування препарату, спостерігались зміни структур міокарду, які пов'язані з нормалізацією його скоротливих можливостей.

Висновок. Отримані дані доводять, що лізиноприлу є ефективним антигіпертензивним препаратом, що позитивно впливає на осмотичні властивості еритроцитів та покращує ультраструктуру міокардіоцитів у щурів з спонтанною артеріальною гіпертензією.

ВИВЧЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ НОВИХ КОМБІНОВАНИХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ТАБЛЕТОК

Стрілець О.П., Трутаєв І.В., Стрельников Л.С.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Стандартизація лікарських засобів є основним гарантом їх високої якості при виробництві. Необхідність контролю якості лікарських препаратів, зокрема мікробіологічного контролю, пояснюється важливістю забезпечення їх безпечності і ефективності.

Метою роботи було вивчення мікробіологічної чистоти комбінованих лікарських препаратів у формі таблеток з антигіпертензивною дією. В якості об'єктів дослідження використовували образці комбінованих таблеток отриманих методом прямого пресування до складу котрих входять діючі речовини – амлодипіна бесилат, лізиноприла дигідрат і індапамід.

Як допоміжні речовини – лактоза, мікрокристалічна целюлоза, крахмал картопляний, кальція стеарат. При аналізі мікробіологічної чистоти використовували методи, що пропонує ДФУ: визначення загального числа життєздатних аеробних бактерій і грибів, встановлення відсутності бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Відповідно до вимог ДФУ 1г готового лікарського засобу для перорального застосування можуть містити не більше 10^3 КУО бактерій і не більше 10^2 КУО грибів, також повинна бути повна відсутність бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Мікробіологічну чистоту досліджуваних зразків визначали відразу після отримання таблеток і в процесі зберігання при кімнатній температурі через 24 місяця.

Результати досліджень показали, що у всіх зразках на протязі всього терміну зберігання не виявлено наявності бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Визначено, що загальна кількість бактерій і грибів для свіжевиготовлених зразків складає 10 КУО/г і до 10 КУО/г відповідно, для зразків що зберігались протягом 24 місяців кількість бактерій складає – 20 КУО/г, а грибів – 10 КУО/г.

Таким чином, за показниками мікробіологічної чистоти усі досліджувальні зразки нових комбінованих антигіпертензивних таблеток при різних термінах зберігання відповідають вимогам ДФУ.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОФЕИНА НА ЖАРОПОНИЖАЮЩИЙ ЭФФЕКТ ДИКЛОФЕНАК-НАТРИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Сыровая А.О., Наконечная С.А., Грабовецкая Е.Р.
Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

Применение комбинированных препаратов является общепринятым направлением в современной фармакотерапии.

Известно, что нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) обладают противовоспалительным, противоболевым, жаропонижающим действием [Молчанов Д.И., 2008].

Поэтому их успешно применяют при воспалительных процессах, болях, невралгиях, лихорадочных состояниях. Диклофенак натрия (Д-На) является «золотым стандартом» в лечении воспалительных заболеваний. При воспалительных явлениях Д-На уменьшает отек, быстро купирует боли, снижает повышенную температуру [Шварц Г.Я., 1988].

Известно, что кофеин усиливает противоболевой и противовоспалительный эффекты некоторых НПВС [Сыровая А.О., Звягинцева Т.В., Чекман И.С., Небесная Т.Ю., 2008; Бойко Е.П., Грабовецкая Е.Р., Сыровая А.О., 2010], а сведения о влиянии кофеина на их жаропонижающую активность отсутствуют. В связи с этим целью данной работы явилось изучение влияния кофеина на жаропонижающий эффект Д-На.

Исследования проводились на 18-ти белых половозрелых крысах линии WAG обоего пола с массой тела 180-220 г. Животные были разделены на 3 группы, по 6 особей в каждой группе. Животным I группы однократно внутривентрикулярно в виде взвеси на 3% крахмальной слизи вводили Д-На из расчета 8 мг на 1 кг массы животного [Стефанов А.В., 2001].

Животным II группы в аналогичных условиях вводили комбинацию Д-На (8 мг на 1 кг массы животного) с кофеином (0,6 мг на 1 кг массы) [пересчет дозы на крысу осуществлялось с использованием коэффициента видовой чувствительности по Рыболовлеву Ю.Р., 1979] в виде взвеси на 3% крахмальной слизи. Животные III группы были контролем (вводили внутривентрикулярно чистую 3% крахмальную слизь) 1 мл на 100 г веса животного.

Жаропонижающее действие изучали на модели «молочной» лихорадки. В качестве белкового пирогенна использовалось прокипяченное и подогретое до температуры 7-40 °С коровье молоко. На фоне максимального повышения температуры (через 4 часа после введения молока) вводили исследуемые лекарственные средства. Регистрацию ректальной температуры проводили электротермометром в динамике в начале опыта, через 4 часа после введения

молока, через 1, 2, 3 часа после введения препаратов и по окончании опыта (через 24 часа).

«Молочная» лихорадка у крыс проявляется повышением температуры. Максимальное повышение наблюдается к 4-му часу (T_4) опыта (достоверные изменения во всех группах наблюдения). Гипертермия сохранялась в контрольной группе на протяжении 4 часов наблюдения, снижаясь до $37,1 \pm 0,1$ °C в конце опыта (через сутки).

Снижение температуры под действием Д-На достоверно относительно T_4 определялось через 1 час после его введения, дальнейшие наблюдения за данной группой животных показывали, что температура постепенно снижалась и доходила до своего первоначального значения к концу опыта. В группе животных, получивших композицию Д-На и кофеина наблюдалось статистически достоверное снижение температуры через 1 час после ее введения ($37,5 \pm 0,2$ °C), как относительно T_4 , так и относительно моноведения Д-На ($37,9 \pm 0,1$ °C).

В результате проведенного исследования на модели «молочной» лихорадки у крыс установлена целесообразность композиции Д-На и кофеина на основе способности кофеина потенцировать жаропонижающее действие Д-На.

РОЛЬ КОЛАГЕНУ ПОЗАКЛІТИННОГО МАТРИКСУ В РЕАЛІЗАЦІЇ ЕФЕКТІВ АДРІАБЛАСТИНУ ТА АКТИНОМІЦИНУ D

Таніна С.С., Бондаренко Л.Б., Карацуба Т.А.

ДУ „Інститут фармакології та токсикології АМН України”, Київ

Реалізація цитостатичних ефектів протипухлинних препаратів у подоланні резистентності пухлин багатьох локалізацій до них, безпосередньо пов'язано із взаємодією даних лікарських засобів з білками позаклітинного матриксу, якому належить ключова роль у процесах виникнення, росту, проліферації та некрозу пухлин самої різної локалізації. Ефект цитостатиків на інвазію та метастазування клітин може бути не тільки опосередковано, але й модифіковано (як посилено, так і послаблено) різними складовими колагенглікопротеїнових комплексів позаклітинного матриксу, що відповідають за регуляцію адгезії клітин, їх диференціацію та хід ангиогенезу. Метою нашої роботи було вивчення ефектів протипухлинних антибіотиків адріабластину та актиноміцину D на біосинтез та склад колагену. У щурів в експерименті на лімфосаркомі Пліса під час росту пухлин спостерігалось накопичення сполучнотканинних волокон з інтенсифікацією формування

надмолекулярних комплексів. Застосування адриабластину на вище означеній моделі приводило до гальмування пухлинного росту у наших дослідженнях (у дозах 2,2; 1,4 та 1,1 мг/кг відповідно 84,0; 75 та 43%), не пригнічуючи однак накопичення сполучно-тканинних білків. Такі зміни є загальними для цілої низки пухлин (у наших попередніх дослідженнях використані карцинома Герена, АКР-50). Внаслідок вивчення нами ефекту актиноміцину D (2 мг/кг маси тіла) на колаген типу I шкіри щурів була показана здатність даного протипухлинного препарату викликати якісні зміни в амінокислотному складі даного білку. В амінокислотному складі кислинорозчинних колагенглікопротеїнових комплексів із шкіри щурів відмічались достовірні зміни вмісту 7 амінокислот: зниження вмісту аргініну, аспарагінової кислоти, валіну та підвищення – треоніну, серину, тирозину та гідроксипроліну. В амінокислотному складі колагену типу I зміни були відмічені по 5 аміно-кислотам: знижувалась кількість серину та аланіну та підвищувалась аспарагінової кислоти, проліну та гідроксипроліну. Такі зміни можуть віддзеркалюватись на формі самої колагенової спіралі та поверхневому заряді молекул. На дію актиноміцину D реагував і вміст вуглеводного компоненту кислинорозчинних колаген-глікопротеїнових комплексів колагенів типу I; вміст гексоз в обох випадках помітно зростав у порівнянні до норми. Відмічені зміни призведуть до принципово нового за структурою більш жорсткого зшитого позаклітинного матриксу, що може знизити біодоступність цитотастатика до клітин-мішеней та повинно враховуватись при оптимізації схем хіміотерапії.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 7,8-N,N- ДИАЛКИЛАМИНО-3-МЕТИЛКСАНТИНОВ С АНАЛЕПТИКАМИ

Таран А.В., Самура Б.А., Матвийчук Е.П., Рак Т.М., Романенко Н.И.
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

В настоящее время отмечается возрастание численности психических расстройств у населения. По данным ВОЗ свыше 30% население земного шара употребляет различные психотропные средства. Для лечения невротических состояний используются нейролептики, анксиолитики, седативные, ноотропные и антидепрессантные препараты. За рубежом для лечения этой патологии также выпускаются и комбинированные препараты этих фармакологических групп.

На организм человека антипсихотические препараты проявляют успокаивающее действие, уменьшают реакцию на внешние стимулы, ослабляют психомоторное возбуждение, подавляют чувство страха, ослабляют агрессивность, потенцируют действие снотворных, наркотических, анальгетиков, местных анестетиков и др.

Антипсихотическое действие препаратов связано с угнетением хеморецепторной зоны продолговатого мозга, центральной и периферической антиадренергической активности, могут блокировать серотониновые та дофаминовые D₂-рецепторы. Отсутствие A₁-подтипа центральных рецепторов аденозина усиливает агрессивность мышей, вызывает нейропротекторный эффект у новорожденных животных и повышает болевую чувствительность, а отсутствие A₂A-рецепторов вызывает снижение боли и проявляет нейропротекторный эффект.

Важной проблемой экспериментальной фармакологии является создание новых и психотропных препаратов. В проведенных ранее исследованиях среди производных ксантина было выявлено ряд биологически активных веществ, которые влияют на основные параметры функционального состояния центральной нервной системы.

Исследование нейротропной активности замещенных 7,8-N,N-диалкиламино-3-этилксантинов с аналептиками было проведено в опытах на белых крысах линии Вистар по тесту взаимодействия с аналептиками. Установлено, что соединения 4, 7, 12, 13 и 16 оказывают слабый защитный эффект от судорожного действия исследуемых аналептиков. Вещества содержащие в 7-м положении молекулы 7,8-N,N-диалкиламино-3-метилксантинов β-феноксипропилный (соед. 5), β-гидрокси-γ-феноксипропилный (соед. 6) β,γ-диокси-пропилный (соед. 15), а в аминогруппе находящейся в 8-м положении два этильных (соед. 5, 6) радикала или бензильный и β-оксиэтильный (соед. 15) заместителя проявляют выраженное противосудорожное действие. После введения соединения 9, в дозе 8,6 мг/кг, было выявлено психостимулирующее действие, которое сопровождалось наступлением приступа истинных клонических судорог, затем развития тонических судорог, с экстензией передних конечностей и полного припадка с ригидностью задних конечностей и последующей гибелью 20-60% животных.

Полученные результаты согласуются с мнением многих авторов, что синтез в ряду замещенных и аннелированных производных ксантина оправдан, а замещенные 3-метил-7-алкил-8-N,N-диалкиламиноксантины можно рекомендовать для дальнейшего проведения целенаправленного синтеза новых органических веществ на основании использования принципа комплиментарности структур лекарственного вещества и рецептора, принципа модификации молекул с целью улучшения их кинетических и динамических свойств и изучения

фармакологической активности с перспективой разработки препаратов для лечения заболеваний центральной нервной системы различной этиологии.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ЭСТРАДИОЛА И ЭСТРИЛА

Торяник Е.Л.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Эстрадиол (17- β -эстрадиол, 17- β -эстра-1,3,5(10)-триен-3,17-диол, E₂) – наиболее активный эстроген с молекулярной массой 272,4Д. Секретируется под влиянием фоллитропина в оболочке и гранулёзных клетках фолликулов, жёлтом теле яичников, в меньшей степени – плацентой, надпочечниками и яичками.

Эстрадиол синтезируется из андрогенов путем их ароматизации. Более 98% эстрадиола циркулирует в связанном с белками сыворотки крови состоянии, в основном с сексстероид-связывающим гормоном. Лишь небольшая часть циркулирующего пула находится в свободном состоянии, и именно она и является носителем специфической биологической активности.

Эстрадиол стимулирует развитие первой фазы менструального цикла. Оказывает значительное воздействие на эндометрий, слизистую влагалища, шейку матки, фаллопиевы трубы. В матке E₂ стимулирует рост мышечной ткани и пролиферацию эндометрия, повышает её тонус, влияет на процесс васкуляризации; в маточных трубах E₂ вызывает рост эпителия и мышечной ткани, повышает их сократимость; в шейке матки гормон способствует увеличению образования цервикальной слизи и снижению её вязкости; во влагалище вызывает утолщение эпителия и корнификацию его наружных слоев. Влияет на развитие молочных желез.

На гипофизарном уровне – тормозит выработку гонадотропинов (как у женщин, так и у мужчин); Отвечает за распределение подкожного жира по женскому типу; задействован в метаболизме липидов, кальция и процессах свёртывания крови. E₂ стимулирует образование костного протеина, связывая кальций. В плазме крови E₂ снижают уровень β -липопротеинов и холестерина и уменьшают соотношение холестерин/фосфолипиды. Большие дозы эстрогенов приводят к задержке солей и воды в тканях и снижают обратную резорбцию натрия в почках. В связи с изложенным изучение содержания эстрадиола в плазме крови АО время беременности на фоне артериальной гипертензии представляется весьма актуальным.

К ВОПРОСУ О МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ХАРАКТЕРИСТИКЕ ЗАДНЕЙ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ДОЛЕЙ ГИПОФИЗА ПЛОДОВ ОТ МАТЕРЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Торяник Е.Л., Березнякова А.И.
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Благодаря успехам перинатологии – науки о развитии, функциональном становлении плода и новорожденного в норме и при патологии – плод в последнее время признается полноправным пациентом, к которому применимы специальные методы диагностики, лечения и профилактики.

В результате усиления интереса исследователей к закономерностям внутриутробного развития плода стали известны существенные детали морфофункционального становления нервной, эндокринной и иммунной систем, обеспечивающих гомеостаз развивающегося организма.

Особое внимание уделяется изучению влияния различных вредных факторов на формирующийся плод, как со стороны окружающей среды, так и со стороны материнского организма. Такое осложнение беременности, как артериальная гипертензия, является центральной проблемой современного акушерства. Частота ее колеблется от 2,5 до 16,0 %.

По данным ВОЗ, артериальная гипертензия является одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Сведений, касающихся вопросов патологического влияния артериальной гипертензии матери на ухудшение репродуктивного здоровья нации и высокими показателями репродуктивных потерь в доступной нам литературе мы не встретили.

Между тем, темпы сокращения населения в Украине самые высокие в Европе и составляют 0,9-1,1% в год. Естественный прирост населения также наименьший и составляет 1,2 на одну женщину, а для простого воспроизведения должен быть не меньше 2,2.

В связи с изложенным, изучение влияния артериальной гипертензии на плод в период беременности – актуальная задача современной медицины.

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ КИШКОВО-РОЗЧИННИХ ТАБЛЕТОК КИСЛОТИ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ

Тригубчак О.В., Грошовий Т.А.
Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського

На основі комплексних фармакотехнологічних та фізико-хімічних методів досліджень, використовуючи математичне моделювання експерименту, було запропоновано оптимальний склад і технологію кишковорозчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г. Готову лікарську форму виготовляли шляхом прямого пресування таб-летної маси. За рахунок вмісту ацетосукцинат гідроксипропілме-тилцелюлози (Shin-Etsu AS-MF) таблетки залишалися стійкими в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої Р, а розпадалися при дії фосфатного буферного розчину 6,8 Р.

Вивчення гострої токсичності таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г було проведено на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського медичного університету ім. І.Я.Горбачевського.

Проведені дослідження показали, що після внутрішньошлункового введення білим безпородним статевозрілим щурам-самцям подрібнених таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г у 2 % розчині крохмалю картопляного загибелі та ознак інтоксикації у тварин не відзначали. Впродовж спостереження (14 діб) тварини були охайними, активними, мали задовільний апетит, нормально реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були у нормі, порушення дихання та судом чи будь-яких інших проявів токсичного впливу не спостерігали.

Для внутрішньо шлункового введення лімітуючим показником при визначенні гострої токсичності є максимальна доза четвертого класу токсичності (малотоксичні) 5 г/кг маси тіла. Якщо при цьому не спостері-гається загибелі тварин, введення більшої дози є недоцільним.

Отже, досліджувані таблетки можна віднести до V класу токсичності (практично нетоксичні), оскільки $DL_{50} > 5000$ мг/кг при внутрішньо шлунковому введенні.

АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ ФІТОПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ У КАРДІОЛОГІЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Хохлова К.О., Вишневська Л.І.
ІПКСФ НФаУ, м. Харків, Україна

В Україні хвороби серцево-судинної системи посідають перше місце у структурі захворюваності та смертності серед населення працездатного віку та обумовлюють більше 50 % усіх випадків летальних випадків. Ішемічна хвороба серця (ІХС) традиційно займає одну з провідних позицій у загальній структурі кардіоваскулярної патології не тільки завдяки широкому розповсюдженню, але й через великий відсоток ускладнень. Незважаючи на бурхливий розвиток новітніх технологій серед сучасних методів лікування особливе місце займає фітотерапія. Хоча в лікуванні ІХС їй відводиться допоміжне значення, вона невід'ємна в корекції функцій центральної нервової системи. Крім того, лікарські рослини з антиангіральними і антигіпоксичними властивостями доволі ефективні в монотерапії хворих на початкових стадіях захворювання і дозволяють оптимізувати комбіновану фармакотерапію у більш складних випадках.

Таким чином, метою нашої роботи був пошук рослин, які реалізують різні напрямлення терапії ІХС і володіють антиангіральними, антигіпоксичними, ангіопротекторними, антисклеротичними і седативними властивостями, та можуть бути використані при створенні вітчизняного комплексного фітопрепарату. Нами запропоновано фітокомпозицію з комбінації офіційних рослин і популярних лікарських рослин народної медицини, які не входять до вітчизняної фармакопеї, але є офіційними у країнах Європи та інших країнах світу.

Нами розроблено склад фітозасобу, який містить плоди глоду, плоди шипшини, суцвіття конюшини, траву сухоцвіту. Плоди глоду забезпечують кардіотонічну, седативну, спазмолітичну, судинорозширювальну, антисклеротичну, антиангіральну дії (специфічні флавоноїди, тритерпени, кардіотонічні аміни); плоди шипшини використовують у якості полівітамінного, антигіпоксичного засобу (аскорбінова кислота, флавоноїди); трава сухоцвіту забезпечує антигіпоксичну, судинорозширювальну, седативну дії, а також гальмування всмоктування холестерину (гнафалозиди, терпеноїди, флавоноїди); суцвіття конюшини чинять антисклеротичну, сечогінну дії (трифолін та ізотрифолін, органічні кислоти, вітаміни).

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ФІТОТЕРАПЕВТИЧНИХ ОНКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ, ПРЕДСТАВЛЕНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Цивунін В.В., Вишнеvsька Л.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Лікарські рослини та препарати на їх основі широко використовуються у складі комплексної терапії онкологічних захворювань. До класичних рослин з яскраво вираженою протипухлинною активністю відносять катарантус рожевий – препарати вінбластин, вінкристин, вінорельбін; пізньоцвіт прегарний – демекольцин (колхамін); подофіл щитковидний – етопозид, теніпозид; тис ягідний – доцетаксел, паклітаксел; чистотіл великий – сік трави чистотілу; камптотека гостроконечна – іринотекан, топотекан. Клінічно доведена також протипухлинна активність таких рослин, як омела біла – іскадор (при інкурабельних формах раку), подорожник великий – плантаглюцид (рак легенів та шлунка у складі комплексної терапії), родіола рожева – рідкий екстракт родіоли рожевої (злякисні новоутворення різної локалізації), півонія незвичайна – настойка півонії (при остеосаркомі), гриб чага – бефунгін (при злякисних новоутвореннях органів травлення).

При хіміотерапевтичному лікуванні пухлин з метою потенціювання фармакологічного ефекту цитостатиків або з метою коригування їх побічної дії доцільно використовувати наступні лікарські рослини та препарати: барбарис звичайний (відвар коренів, берберин), оман високий (відвар коренів, алантон), нагідки лікарські (настій квіток, калефлон), пижмо звичайне (настій квіток, танацехол), розторопша плямиста (силімар, силібор), подорожник великий (настій листя, плантаглюцид). При проведенні променевої терапії пухлин для зменшення негативного впливу іонізуючого випромінювання використовують такі лікарські рослини та їх препарати: алое деревовидне (сік зовнішньо, екстракт підшкірно), арніка гірська (настойка трави зовнішньо), бадан товстолистий (екстракт кореневищ зовнішньо), оман високий (відвар коренів усередину та зовнішньо), буркун лікарський (настій трави всередину), каланхое перисте (мазь та сік зовнішньо), кропива дводомна (рідкий екстракт усередину), обліпіха крушиновидна (мазь зовнішньо, гіпорамін усередину), живокіст лікарський (мазь зовнішньо), солодка гола (гліцирам, ліквіритон усередину).

ДОСЛІДЖЕННЯ ГІДРОКСИКОРИЧНИХ КИСЛОТ СУХОВЕРШКІВ ЗВИЧАЙНИХ (*PRUNELLA VULGARIS L.*)

Цуркан О.О., Голембіовська О.І., Корнієнко О.В.
Державна установа «Інститут фармакології та токсикології АМНУ», м.
Київ

Цілеспрямований пошук природних біологічно активних субстанцій, вивчення їх фізико-хімічних та фармакологічних характеристик - одне з найважливіших завдань фармацевтичної науки.

Суховершки звичайні (*Prunella vulgaris L.*) - трав'яниста рослина родини Губоцвітих (*Lamiaceae*), ареал проростання якої охоплює Східну Азію, Північну Америку та регіони Європи. Широко розповсюджена в Україні, в південній та середній широті Росії. З лікувальною метою в народній медицині використовують голівки квіток, які ще називають колоссям, з верхніми листками, зібрані у період цвітіння. Стаття на колосся суховершків звичайних включена до Китайської фармакопеї.

Згідно літературних даних фенольні сполуки є однією з основних груп БАР, що обумовлюють антиоксидантну, протизапальну та протиалергічну активності суховершків звичайних.

Аналіз літератури виявив недостатнє вивчення гідроксикоричних кислот колосся суховершків звичайних та повну відсутність даних щодо їх накопичення в різних органах рослини.

Тому метою нашого дослідження було якісне та кількісне визначення кавової та хлорогенової кислот в надземній та підземній частинах суховершків звичайних з використанням методів ТШХ та ВЕРХ.

Для дослідження гідроксикоричних кислот використовували спиртові витяги середніх проб суцвіть, листків, стебел та коренів суховершків звичайних, заготовлених у фазу цвітіння у липні 2010 року в Івано - Франківській області. Витяги отримували екстрагуванням сировини 70 % спиртом етиловим в співвідношенні сировина - екстрагент 1:10 та нагріванні на киплячій водяній бані зі зворотним холодильником протягом 45 хвилин.

Попередньо ідентифікували хлорогенову та кавову кислоти методом ТШХ. На пластинку Alugram Sil G/UV254 для ТШХ з 0,20 мм шаром силікагелю та індикатором, флуоресцируючим при 254 нм наносили мікрошприцем по 10 мкл розчини стандартних фармакопейних зразків (СФЗ) хлорогенової та кавової кислот та досліджуваних екстрактів. Рухома фаза - етилацетат: кислота мурашина:кислота оцтова льодяна:вода (100:11:11:26). Пластинку обробляли розчином дифенілборилоксетиламіну 1 % та розчином

макрогола 5 %. При прогляданні пластинки в УФ світлі за довжини хвилі 245 нм на хроматограмах всіх зразків виявлялась зона блакитного кольору на рівні зони СФЗ кавової кислоти. Блакитні флуоресцентні зони на рівні СФЗ хлорогенової кислоти були виявлені лише для хроматограм суцвітть та листків.

Ідентифікацію та кількісне визначення гідроксикоричних кислот проводили методом ВЕРХ за допомогою рідинного хроматографа Agilent з УФ - детектором на колонці Synergy Hydro RP18 4,6*150 мм з розміром зерен 5 мкм. Рухома фаза - суміш ацетонітрилу, води (1:1) та 0,5 % оцтової кислоти в градієнтному режимі; швидкість потоку - 1,4 мл/хв; об'єм проби - 5 мкл. Детектування проводилось за довжини хвилі 330 нм.

На хроматограмі стебел та коренів пік, відповідний кавовій кислоті, не виявлений. Пік характерний для хлорогенової кислоти спостерігався на хроматограмах усіх обраних зразків органів суховершків звичайних.

Кількісний вміст гідроксикоричних кислот визначався з використанням зовнішніх СФЗ хлорогенової та кавової кислот.

Вміст хлорогенової кислоти найбільший в колоссях суховершків звичайних - $0,059 \pm 0,08$ %, в листках - $0,018 \pm 0,06$ %. В спиртових екстрактах колосся суховершків звичайних вміст кавової кислоти виявився найбільшим і склав $0,0459 \pm 0,05$ %, дещо менша кількість кавової кислоти міститься в листі - $0,043 \pm 0,03$ %. Вміст кавової кислоти в стеблах та коренях суховершків звичайних склав $0,016 \pm 0,05$ % та $0,023 \pm 0,06$ % відповідно.

Таким чином, нами були ідентифіковані кавова та хлорогенова кислоти та визначено їх кількісний вміст в різних органах суховершків звичайних. За результатами кількісного аналізу вміст гідроксикоричних кислот найбільший в суцвіттях суховершків звичайних.

ВИВЧЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ ШОВКОВИЦІ

Цуркан О.О., Ковальчук Т.В., Гергель О.В.

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології» АМН
України, м. Київ

Метою нашої роботи є дослідження амінокислотного складу надземної частини шовковиці білої та чорної спектрофотометричним методом.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктами дослідження є листки, плоди, кора та бруньки шовковиці білої і чорної заготовлені 2010 році в Київській області.

Екстракцію проводили водним розчином. До отриманих водних витягів додавали розчин нінгідрину в спирті ізопропіловому.

Вимірювали абсорбцію отриманого розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 573 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. У якості розчину порівняння використовували розчин, що складався з 8 мл 0,2% розчину нінгідрину в спирті ізопропіловому, доведений спиртом ізопропіловим у мірній колбі місткістю 25 мл до мітки.

Результати дослідження та їх обговорення. Визначення сумарного вмісту амінокислотного складу проводили в перерахунку на лейцин. В результаті виконаних досліджень нами встановлено, що найбільший вміст амінокислот спостерігався в бруньках шовковиці (білої 3,34% і чорної 2,13% відповідно). Дещо менший вміст встановлений у плодах (1,42% білої та 1,28% чорної). Листя шовковиці білої вміщує в своєму складі 1,52%, чорної – 1,40%. Найменший вміст амінокислот досліджено у корі шовковиці білої – 0,40%, та чорної – 0,62%.

Висновки

1. За допомогою спектрофотометричного методу досліджений амінокислотний склад надземної частини шовковиці білої та чорної.

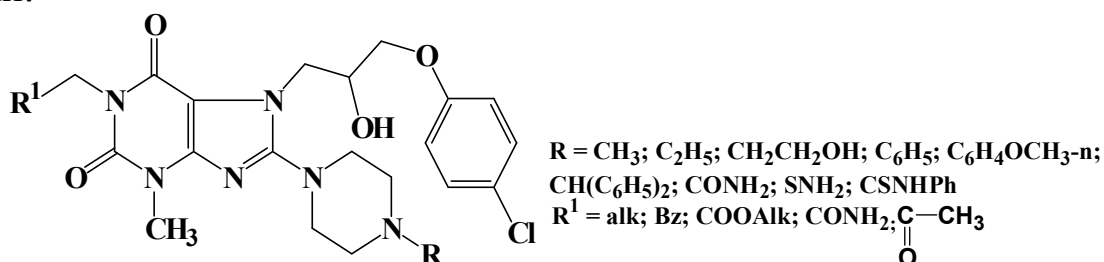
2. Найбільшим вмістом амінокислот характеризується сировина бруньок шовковиці білої та чорної.

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 3-МЕТИЛ-7- β -ГІДРОКСИ- γ -(*n*-ХЛОРОФЕНОКСИ)ПРОПІЛ-8-*N*-ПІПЕРАЗИНОКСАНТИНІВ

Черчесова О. Ю., Романенко М. І., Мартинюк О. О.,
Самура Б. А., Самко А. В.

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя

Продовжуючи синтетичні дослідження по пошуку біологічно активних речовин серед похідних метильованих ксантинів нами був синтезований ряд заміщених 8-*N*-піперазиноксантинів загальної формули:



Вихідні 8-*N*-піперазиноксантини отримані реакцією 8-бромо-7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропіл-3-метилксантину з піперазином та його *N*-похідними в середовищі водного діоксану. Алкілуванням

заміщених піперазиноксантинів алкіл-, бензилгалогенідами, алкілхлорацетатами, хлорацетамідом та хлорацетоном отримали відповідні N^1 - та N^4 -дизаміщені 7- β -гідрокси- γ -(n -хлорофенокси)пропіл-3-метил-8- N -піперазиноксантину.

Взаємодією останнього з калій цианатом, натрій роданідом та фенілізотіоцианатом був синтезований ряд похідних піперазиноксантину, які містять структурні фрагменти сечовини та тіосечовини. Реакцією 8- N -піперазиноксантинів з ароматичними (бензойна, саліцилова, оротова), дикарбоновими (щавелева, янтарна, яблучна) та амінокислотами (Глі, Ала, Асп, Глу, аміналон) були синтезовані їх водорозчинні солі.

Будова отриманих речовин доведена за допомогою елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії.

За допомогою програми PASS, яка прогнозує види біологічної активності за структурною формулою сполуки, ми провели віртуальний скринінг отриманих речовин, який показав, що більшість похідних 8- N -піперазиноксантинів виявляють виразну діуретичну, гіполіпідемічну та інші види активності.

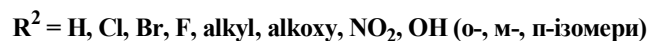
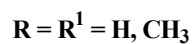
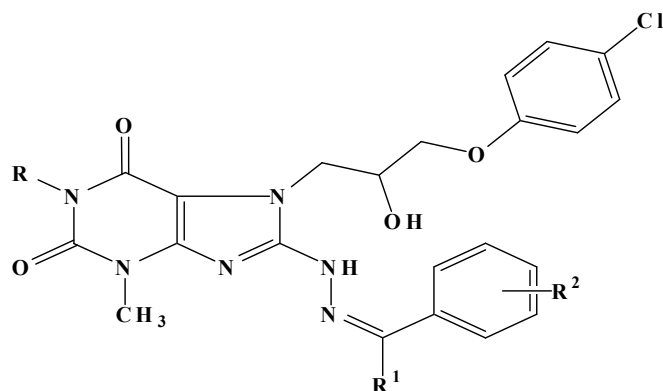
ПОШУК АНТИОКСИДАНТНИХ ТА АНТИГІПОКСИЧНИХ СПОЛУК СЕРЕД ПОХІДНИХ 8-ГІДРАЗИНО-7- β -ГІДРОКСИ- γ -(n -ХЛОРОФЕНОКСИ)ПРОПІЛКСАНТИНІВ

Черчесова О. Ю., Романенко М. І., Александрова К. В.,
Мартинюк О. О., Макоїд О. Б.

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя

Відомо, що гіпоксія спостерігається при ряді захворювань (ішемічна хвороба, порушення функцій нирок, печінки, мозку і т.д.) і часто є причиною різноманітних ускладнень. Останнім часом широке застосування знаходять фармацевтичні препарати, які сприяють утилізацію кисню в організмі людини, а також зменшують потребу різних органів та тканин в кисні, а отже, сприяють підвищенню стійкості організму до гіпоксії.

Оскільки відомо, що похідні ксантину виявляють антиоксидантну та антигіпоксичну дію, а ці два ефекти тісно зв'язані між собою, нами був синтезований ряд 8-бензиліденгідразиноксантинів наведеної нижче загальної формули та вивчені їх антиоксидантні та антигіпоксичні властивості.



Вказані сполуки були отримані взаємодією відповідних 8-бромоксантинів з надлишком гідразину гідрату з подальшим сполученням 8-гідразиноксантинів з ароматичними альдегідами та кетонами. Індивідуальність синтезованих сполук підтверджена методом тонкошарової хроматографії. Структура отриманих речовин доведена даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії.

Проведений первинний фармакологічний скрінінг показав, що синтезовані сполуки є мало- або помірнотоксичними, виявляють виражену антиоксидантну та антигіпоксичну дії.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ПОДАГРИ

Шевченко К.С., Сахарова Т.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Сучасні підходи до лікування подагри передбачають реалізацію лікувальних заходів за двома напрямками: усунення симптомів гострого подагричного нападу; запобігання нових проявів захворювання. На жаль, як вітчизняний, так і світовий фармацевтичні ринки надають дуже обмежений асортимент лікарських засобів для патогенетичного лікування подагри. Наприклад, Державний формуляр України пропонує для довгострокового лікування подагри лише препарат «Алопуринол», який впливає на обмін уратів, пригнічуючи їх утворення. Проте, застосування цього препарату спричиняє цілу низку побічних ефектів, що призводить до зниження комплаєнтності та, як наслідок, зменшенню ефективності довгострокового застосування препарату.

У зв'язку з цим виникає необхідність пошуку ефективних та безпечних вітчизняних препаратів, які б справляли різноспрямований вплив на основні ланки патогенезу подагри, та поєднували у своїй фармакодинаміці протизапальні, анальгетичні та гіпоурикемічні властивості. У зв'язку з наведеним нашу увагу привернув оригінальний комбінований препарат «Фларосукцин», що пропонується до впровадження як лікарський засіб для лікування сечокам'яної хвороби. Метою дослідження стало з'ясування наявності у «Фларосукцина» протизапальних властивостей, зокрема вплив на ексудативну ланку запалення. Дослідження проводили на моделі карагенінового набряку стопи у білих щурів. Для досліду було сформовано чотири групи лабораторних щурів самок, що отримували внутрішньошлунково у дозах 1, 3, 5, та 7 мл/кг препарат «Фларосукцин». Через годину після введення препарату проводилося ін'єкційне введення 0,1% розчину карагеніну субплантарно. Як показали наші дослідження, «Фларосукцин» виявляв помірну протизапальну активність на рівні 30% у дозах до 3 мл/кг, максимальну активність у дозі 3 мл/кг, надалі з підвищенням дози активність препарату зменшувалась.

Таким чином, отримані результати дозволяють зробити висновок про наявність у «Фларосукцину» протизапальних властивостей, що є позитивним доповненням його фармакодинаміки як гіпорурикемічного та протиподагричного засобу.

ВИВЧЕННЯ АНТИДЕПРЕСИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТУ РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1

Щокіна К.Г., Штриголь С.Ю., Дроговоз С.М.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

В останні десятиріччя антидепресанти стали використовувати в комплексній терапії алкоголізму та наркоманії, для лікування неврозів і порушень сну, при енурезі, панічних розладах, нав'язливих станах, фобії, нервової анорексії та булімії, каталепсії, при невралгіях, діабетичної невропатії, в комплексній терапії виразкової хвороби шлунка та інших захворювань. Тому існує значна потреба в лікарських засобах, які чинять антидепресивну, стреспротекторну дію. Отже, створення нових препаратів із подібною фармакологічною активністю є актуальним завданням медицини та фармації.

Метою дослідження стало експериментальне вивчення антидепресивних властивостей рекомбінантного антагоністу рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1) на моделі резерпінової депресії у щурів, яку відтворювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення резерпіну в дозі 4 мг/кг. Оцінку депресивних ефектів резерпіну оцінювали через 7 годин після його введення за наступними показниками: блефароптоз та зниження температури тіла тварин. Блефароптоз оцінювали в балах, гіпотермію визначали за допомогою електротермометра в прямій кишці.

АРІЛ-1 вводили підшкірно в дозі 15 мг/кг. В якості препарату порівняння ми обрали широко вживаний антидепресант іміпрамін в дозі 25 мг/кг. Досліджувані речовини вводили в профілактичному режимі протягом попередніх трьох діб, останнє введення - за 30 хв. перед введенням резерпіну. Введення резерпіну призвело до достовірного зниження температури тіла щурів на 1,3°C (3,6%). Під дією АРІЛ-1 температура знизилась на 0,4°C (1,2%), під впливом іміпраміну – на 0,9°C (2,3%). Введення резерпіну експериментальним тваринам також сприяло розвитку блефароптозу, який в групі контрольної патології був 2,43 бала. Під впливом АРІЛ-1 достовірно знизився до 1,71 бала, під дією іміпраміну – до 1,33 бала.

Таким чином, за антидепресивною дією на моделі резерпінової депресії АРІЛ-1 не поступається іміпраміну за впливом на блефароптоз та достовірно переважає його за впливом на гіпотермію, тобто діє на рівні референс-препарату.

**ДОСЛІДЖЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ
ПОХІДНИХ 2-(4-R-5-R₁-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)
АЦЕТАЛЬДЕГІДУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ
ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ**

Щербина Р.О., Панасенко О.І., Книш Е.Г.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Проблема лікування метаболічного синдрому займає одне з провідних місць в світовій медичній практиці. В теперішній час більшість імпорتنих лікарських засобів недоступні для матеріально незабезпечених споживачів, а їхня терапевтична дія не завжди знаходиться на належному рівні. Тому, пошук нових активних сполук із заданими фармакологічними властивостями, які в майбутньому зможуть конкурувати з дорогими імпортними брендами, є актуальним, та має не лише теоретичну, а й практичну значимість.

Метою нашого пошуку було вивчення впливу гідразидів 2-(4-R-5-R₁-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетальдегіду на обмін глюкози у щурів при змодельованій гіперліпедемії.

Експериментальну гіперліпедемію моделювали за методом Yousuf-zai&Siddiqi. Суть методу полягає у введенні атерогенної суміші (олійний розчин холестерину в дозі 40 мг/кг та ергокальциферолу-350 000 Од/кг) щурам, на протязі 5 діб в лікувально-профілактично режимі, тобто паралельно з формуванням модельної патології. В якості референт-препарату використовували глібенкламід.

Досліджувані сполуки представляють собою конденсовані системи 2-(4-R-5-R₁-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетальдегідів (де, R-H, метил, феніл; R₁-H, метил, феніл) з гідразидами оцтової, бензойної, 3- та 4-нітробен-зойної, 2-гідроксибензойної, 5-бром-2-гідроксибензойної 3-піридинкар-бонової, 4-піридинкарбонової, 2-метил-3-фуранкарбонової, 3-гідроксигі-нолін-4-карбонової кислот, які синтезовані на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.

В результаті дослідження встановлено, що більшість отриманих сполук проявляють помірну гіпоглікемічну активність, яка в деяких випадках наближається до активності препарату порівняння, але не перевищує його за фармакологічними показниками.

Пошук біологічно активних сполук вданому ряду гетероциклічних систем продовжується.

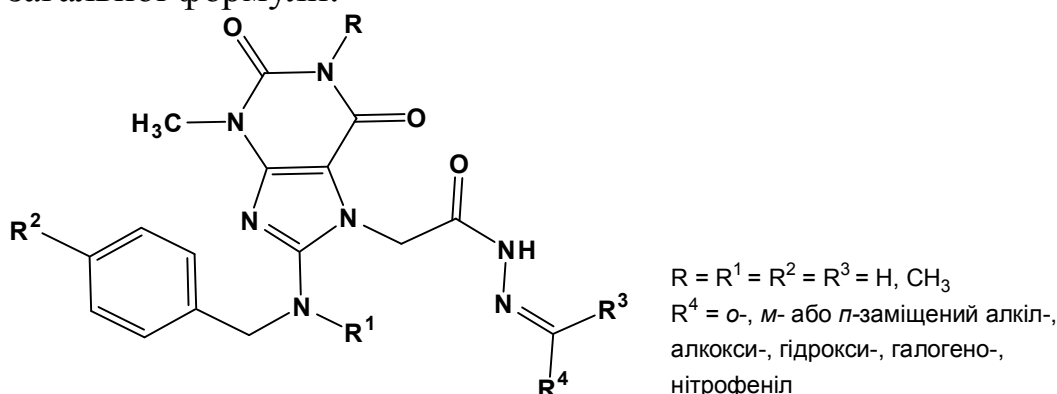
СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ БЕНЗИЛІДЕНГІДРАЗИДІВ 8-БЕНЗИЛАМІНОКСАНТИНІЛ-7- АЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ

Юрченко Д.М., Александрова К.В., Мартинюк О.А.,
Самура Б.А., Таран А.В., Лазько А.В.

Запорізький державний медичний університет, м.Запоріжжя

Метою даної роботи є пошук нових ненаркотичних анальгетиків та нестероїдних протизапальних засобів серед похідних ксантину, оскільки в даному ряді гетероциклічних сполук знайдені малотоксичні речовини з високими анальгетичними та протизапальними ефектами.

Враховуючи вище сказане, нами був отриманий значний ряд бензиліденгідразидів 8-N-бензиламіноксантиніл-7-ацетної кислоти загальної формули:



Вказані сполуки були синтезовані взаємодією відповідних 8-бром-оксантинів з бензиламінами з наступним алкілуванням по положенню 7 алкілхлорацетамидами. Отримані алкілові естери ксантиніл-7-ацетатної кислоти були переведені у відповідні гідрази, які в реакціях з ароматичними альдегідами або кетонами легко утворюють відповідні гідрази.

Будова синтезованих речовин доведена даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії, індивідуальність підтверджена методом тонкошарової хроматографії. За допомогою експериментів NOESY COSY вивчена E, Z-ізомерія отриманих сполук.

Проведено визначення деяких біологічних властивостей синтезованих речовин. Анальгетична активність вивчалась на білих щурах вагою 160-210 г з використанням моделі «оцтових корчів», протизапальна активність - на моделі гострого асептичного набряку. В якості еталонів порівняння використовували диклофенак, анальгін в дозах 8,0 та 25 мг/кг відповідно. Синтезовані сполуки не відрізняються, а в деяких випадках перевищують еталони порівняння за аналізованими показниками.

БОТАНИКА В СУДЕБНО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

Юрченко И.А., Филатова Е.А., Барков В., Черкун А.В.,
Колотило О.Н., Сенько Е.Д., Богуславский Ю.В.
Запорожский государственный медицинский университет,

Многообразие растительного мира, окружающего человека в его повседневной деятельности, определяет частоту встречаемости объектов растительного происхождения в следственной и экспертной практике. К большому сожалению, при изучении токсикологической химии большее внимание уделяется не растительным объектам, а биологически активным веществам, содержащимся в них. То есть такое понятие как судебная ботаника отсутствует.

Объектами судебно-ботанической экспертизы являются растения и их части, а также наркотические средства растительного происхождения, лекарственные сборы, табачные изделия, части деревянных предметов и т.д. Основной задачей судебно-ботанической экспертизы является определение природы объектов (выявление и обобщение признаков, позволяющих отнести растение к определенной таксономической группе – семейству, роду, иногда виду), а также сравнительное исследование растительных объектов, основанное, как правило, на сравнительной морфологии и анатомии.

Базируясь на основных теоретических положениях научной ботаники, судебная ботаника имеет ряд отличительных особенностей, самое главное – изменение исследуемого объекта под влиянием временных, погодных, механических и других воздействий.

Главным достоинством судебно-ботанического анализа является его быстрота выполнения из-за отсутствия стадии пробоподготовки. Это очень важно, например, для постановки правильного диагноза в случае отравления человека растениями или грибами.

Мы осветили далеко не весь спектр объектов растительного происхождения, встречающихся в экспертной практике, многие из них еще недостаточно изучены для целей судебно-токсикологического анализа. Но даже приведенные примеры растительных объектов показывают сложность, уникальность, и в тоже время необходимость проведения судебно-ботанической экспертизы, а развитие данного направления невозможно без тесного сотрудничества химиков-токсикологов и представителей естественных наук.

АНТИДОТОТЕРАПІЯ ЯК СПЕЦИФІЧНИЙ ВИД ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Юрченко І.О., Філатова О.О., Черкун А.В., Колотило О.Н.,
Сенько К.Д., Богуславський Ю.В.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Проникнення багатьох речовин в організм людини може призвести до отруєння – тяжкого виду патології, що розвивається внаслідок дії на організм певної хімічної речовини, яка має токсичні властивості. Діагностика всіх отруєнь включає засоби клінічної, лабораторної, токсикологічної, патоморфологічної діагностики.

Клінічна діагностика ґрунтується на даних анамнезу, результатах обстеження місця події та вивчення клінічної картини захворювання. При діагностиці гострих отруєнь, особливо у хворих, які перебувають у коматозному стані, важливими є ретельне обстеження, виявлення речових доказів щодо отруєння.

Особливостями негайної допомоги при гострих отруєннях є необхідність застосування комбінованих лікувальних заходів. Згідно протоколів Міністерства охорони здоров'я України з надання невідкладної допомоги особам, що постраждали внаслідок контакту з токсичними речовинами, основними етапами є: антидотна терапія (для парентерального застосування, для інактивації отрути в шлунку); заходи щодо видалення отрути, яка не всмокталася (санація шлунка, повторні санації кишечника гіперосмолярним водяним розчином через кожні 8 годин, протягом першої доби від моменту шпиталізації пацієнта.

Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання); заходи щодо видалення отрути, яка всмокталася у кров'яне русло (консервативні методи детоксикації - ентеральне водне навантаження, стимуляція процесів біотрансформації й виведення, запобігання гастроінтестіно-гепатичній рециркуляції отрут). Тобто ключове місце займає антидотна детоксикація, невід'ємна частина невідкладної допомоги при отруєннях (гострих та хронічних), яка застосовується для зниження токсичності або знешкодження отрути, яка потрапила до організму за допомогою протиотрут.

Антидотна терапія може бути використана тільки за умов точно встановленого діагнозу (отрути), тому що в іншому випадку, при використанні великих доз антидоту або некоректному його призначенні може проявитися його токсична дія.

ЕКСПРЕС-ДІАГНОСТИКА ОТРУЄНЬ ПСИХОАКТИВНИМИ РЕЧОВИНАМИ

Юрченко І.О., Філатова О.О., Черкун А.В., Колотило О.Н.,
Сенько К.Д., Богуславський Ю.В.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Субпопуляція людей в Україні, що зловживають алкоголем і наркотиками, випереджає за темпами зростання популяцію формально здорових. Особливо насторожують дані, що стосуються адиктивної поведінки молоді.

Стає очевидним, що для визначення політики з проблем пов'язаних з психоактивними засобами, перш за все, необхідно чітко уявлення про сформовану ситуацію і тенденції її зміни, тобто введення системи моніторингу з використанням високочутливих і специфічних скринінгових методів і розширенням кола досліджуваних об'єктів, що полегшить здійснення розробки адекватних профілактичних заходів і зробить їх більш цілеспрямованою та диференційованою.

Встановлення факту немедичного вживання токсикантів до сьогоднішнього дня обмежується головним чином дослідженням лише сечі як об'єкта і дає негативні результати вже через 1-3 доби і лише в окремих випадках через тиждень і більше. Шкіра та її похідні є унікальними об'єктами для проведення діагностики на присутність в організмі людини наркотиків та їх метаболітів. У порівнянні із іншими об'єктами дослідження, похідні шкіри дозволяють визначити динаміку споживання психоактивними речовинами протягом декількох тижнів і місяців.

Для скринінгу токсикантів в лабораторних умовах все більш широко використовуються різні варіанти імуноаналізу. Основу якого становлять імунологічні принципи, а саме, здатність антитіл утворювати міцні високоспецифічні комплекси з певними антигенами.

Реакція антиген-антитіло проходить в строго кількісному співвідношенні і використовується в аналізі для визначення одного з цих реагентів. Імунохімічні методи прості і високочутливі, вони зручні при виконанні серійних аналізів, особливо при роботі з готовими промисловими наборами реагентів. Відмінною їх особливістю є здатність відкривати, як нативні сполуки, так і метаболіти, тобто методи, дозволяють визначати групову приналежність речовин і їх сумарну кількість. Вибір того чи іншого методу для проведення хіміко-токсикологічних досліджень залежить від завдань дослідження, економічних можливостей, оснащення лабораторії.

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Яковенко В.К., Доровський О.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Клімактеричний синдром – своєрідний симптомокомплекс, що виникає на тлі вікових змін у організмі та характеризується нейропсихічними, вазомоторними і обмінно-ендокринними порушеннями, які ускладнюються природним протіканням клімактерію. Частота клімактеричного синдрому, за даними О.М. Вихляєвої, В.П. Сметника (1980), складає від 26 до 48 %.

Однією із клінічних характеристик клімактеричних розладів є емоційно-психічна (дратівливість, сонливість, слабкість, депресія, неухважність та ін.).

Лікування проводиться комплексно та включає немедикаментозну, медикаментозну і гормональну терапію. Фітотерапія посідає одне із провідних місць при лікуванні клімактеричного синдрому та профілактиці захворювань перименопаузального та постменопаузального періоду на фоні дефіциту естрогенів, враховуючи цілу низку обмежень гормональної терапії.

Нами був проведений маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України. Проведений маркетинговий аналіз був спрямований на поглиблене вивчення фітотерапевтичних лікарських засобів (ЛЗ), які застосовуються для терапії захворювань нервової системи, – препаратів підгрупи – N05C M (IV рівень). Було встановлено виробників даної групи препаратів та асортимент ЛЗ у номенклатурі. Аналіз проводили з використанням вторинної інформації – електронної версії інформаційно-пошукової системи «Довідник лікарських засобів», дозволених для застосування на території України (2008, 2009, 2010) та Компендіуму – 2009.

Провідне місце на даному товарному сегменті ринку посідає Україна, асортимент якої складає 27 препаратів (близько 50 %), друге місце посідає Словенія – 8 препаратів (14 %), третє – Німеччина – 4 препарати (8 %).

Асортимент препаратів групи N05CM 50 на фармацевтичному ринку України представлений наступними лікарськими формами: таблетки – 27 %, капсули – 21 %, настойки та оральні краплі – 11 %, оральні розчини та збори – 8 %.

ОБГРУНТУВАННЯ ПІДХОДІВ ДО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА НАРКОЗАЛЕЖНІСТЬ

Яковлева О.С.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Вживання психоактивних речовин залишається складною проблемою суспільства, яка має як соціальний та економічний, так і правовий, медичний та інші аспекти.

Відсутність лікувальних заходів, їх несвоєчасність, а також надання не в повному об'ємі у хворих на наркозалежність супроводжується розвитком тяжких психопатологічних, неврологічних та соматичних розладів.

Необхідність лікування соматичних розладів є причиною спрямованості терапевтичних зусиль на корекцію ускладнень, а не на нівелювання поведінкових розладів. Проте доведено, що спрямовуючи зусилля на лікування самої наркозалежності можливо попередити соматичні ускладнення. Вартість медичної допомоги, як правило висока, що в умовах обмеженого фінансування охорони здоров'я ускладнює її надання у повному об'ємі. Тому для оптимізації використання обмежених ресурсів фармакотерапії необхідно:

– Використання лікарських засобів комплексної дії, тобто які впливають одночасно на декілька ланок патогенезу, надасть можливість запобігти поліпрагмазії, підвищити прихильність до лікування, покращити якість життя та дозволить отримати більш якісні та тривали ремісії у хворих на наркозалежність.

– Проведення комплексного клініко-економічного аналізу, який дозволить оцінити ефективність витрат на лікарські засоби.

– Проведення фармакоепідеміологічних досліджень дозволять визначити безпеку і ефективність ліків, відповідність призначень стандартам терапії, оцінити адекватність препарату провідному патогенетичному чиннику та вплив лікарських препаратів на якість життя хворих.

– Проведення фармакоеконічного аналізу надасть змогу порівняти вартість лікування з його результатами, обґрунтувати пріоритетне використання препаратів нових поколінь, інноваційних або генеричних та їх диференційованого вибору.

– Створення формулярних переліків на підставі використання результатів вказаних аналізів.

ОБОСНОВАНИЕ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ МАЗЕЙ

Яковлева Л.В., Ткачева О.В.

Кафедра фармакоэкономики НФаУ, г.Харьков

Целью данного исследования явилось проведение обзора фармацевтического рынка Украины лекарственных препаратов (ЛП) для местного лечения ран, представленных в виде мягких лекарственных форм. В задачи исследования входил обзор ассортимента и производителей препаратов, разнообразие лекарственных форм, распределение ЛП по ценовым нишам, а также определение комбинированных ранозаживляющих препаратов со спектром фармакологического действия, который соответствует основным медико-биологическим требованиям (антимикробное, противовоспалительное, осмотическое и ранозаживляющее действие).

Проведенный обзор фармацевтического рынка мягких лекарственных форм для лечения ран показал, что на рынке представлено 66 ЛП для лечения ран, которые производят 27 иностранных и 20 отечественных фармацевтических фирм. В виде ранозаживляющих мазей на фармацевтическом рынке имеется 53 препарата, в виде кремов – 7 препаратов, в виде гелей – 2 препарата, в виде желе – 1 препарат. Из всего ассортимента мягких лекарственных форм для лечения ран 42% ЛП являются препаратами зарубежного производства и 58% - отечественного производства. При распределении ранозаживляющих препаратов по ценовым нишам к низкостоимостным были отнесены препараты со стоимостью упаковки до 20,0 грн., к среднестоимостным – от 20,0 до 40,0 грн. и к высокостоимостным – свыше 40 грн. Анализ ценовых ниш показал, что 60% препаратов относятся к низкостоимостным, 28% - к среднестоимостным и 12% - к высокостоимостным. На фармацевтическом рынке 77% ЛП для лечения ран представлены в виде монопрепаратов, которые в основном имеют однонаправленное действие. Среди комбинированных ранозаживляющих препаратов полного спектра фармакологической активности, соответствующего основным медико-биологическим требованиям к лечению ран, не имеет ни один из представленных на фармацевтическом рынке ЛП.

Таким образом, перспективной и востребованной является разработка новых комбинированных ранозаживляющих мазей с учетом основных медико-биологических требований.

СТАТТІ

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ РІЗНИХ СХЕМ ТЕРАПІЇ ГАСТРОЕЗОФАГАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

Бездітко Н.В., Фадєєнко Г.Д., Герасимова О.О., Кириченко О.А.,
Кушнір І.Е., Пустовіт В.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків
Інститут терапії ім.Л.Т.Малої АМН України, м. Харків

За даними епідеміологічних досліджень, на даний час гастроєзофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є однією з найбільш поширених патологій серед різних захворювань органів грудної клітки [1,5]. Актуальність проблеми ГЕРХ пов'язана не тільки з її високою поширеністю, але і з можливістю виникнення важких ускладнень, таких як стриктури і виразки стравоходу, кровотечі, перфорації, розвиток стравоходу Барета, аденокарциноми стравоходу [1,5]. Відповідно до рішення погоджувальної наради щодо оптимізації лікування ГЕРХ (Нью-Хавен, 1997), терапія, що проводиться, повинна бути патогенетично обґрунтованою, мати клінічні переваги (швидко і якісно купіювати симптоми захворювання, покращувати ендоскопічну, гістологічну і клінічну картину), мати добру переносимість, низьку частоту побічної дії, не взаємодіяти з іншими препаратами, а також мати прийнятне співвідношення ефективності/-вартості [2,3]. В умовах постійного зростання вартості медичної та фармацевтичної допомоги, реформування системи охорони здоров'я, впровадження страхової медицини економічний аспект лікування набуває особливої значущості. І лікарям, і хворим, і організаторам системи охорони здоров'я, що відповідають за лікарське забезпечення населення, важливо бути обізнаними щодо питання про діапазон можливих витрат на лікування захворювання, в тому числі на лікарську терапію. Наукове обґрунтування обсягу необхідних бюджетних (позабюджетних) коштів для надання належної медичної допомоги хворим на ГЕРХ стало метою даної роботи.

Матеріали та методи дослідження. Застосували методи фармакоєкономічного аналізу загальної вартості захворювання та “мінімізації витрат”[4]. При проведенні розрахунків вартість лікарських

препаратів визначалася як середня оптова ціна (без урахування роздрібної надбавки) за станом на 01.10.2010 р. за даними електронної бази тижневика «Аптека» – «Аптека on line». Об'єктами дослідження були 8 схем комплексної медикаментозної терапії, що використовувалися у хворих з ГЕРХ, які пройшли курс лікування в НДІ терапії ім. Л.Т.Малої АМН України в період з 1.01.2008 р. по 1.05.2010 р.

Результати та їх обговорення. Найбільш ефективними препаратами, що в теперішні час застосовуються в терапії ГЕРХ є інгібітори протонної помпи (ІПП). Державний реєстр лікарських засобів (друге видання) пропонує для фармакотерапії ГЕРХ достатньо великий перелік ІПП, що створені на ґрунті п'яти активних діючих речовин – омепразолу, пантопразолу, лансопразолу, рабепразолу та езомепразолу. В процесі клінічного дослідження поглиблено вивчалися схеми фармакотерапії ГЕРХ, в яких в якості ІПП використовувалися препарати пантопразолу. Отже, саме для цих препаратів проведено фармакоекономічний аналіз.

Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку препаратів пантопразолу, які включені до Державного реєстру лікарських засобів показав, що одній міжнародній непатентованій назві (МНН) – пантопразол – відповідає 16 торговельних найменувань (ТН) різних виробників, що загалом представлені 26 лікарськими препаратами (ЛП). З них лише один вітчизняного виробництва, три виробляються в Німеччині, чотири – в Словенії, три – в Туреччині, останні – препарати індійського виробництва. Таблетована форма наявна в двох дозах – 20 мг та 40 мг з кількістю таблеток в упаковці від 10 до 100 штук. Ціна на ЛП пантопразолу варіює у від 25,7 грн. (Золопент, "Kusum Healthcare", Індія) до 109,1 грн. за упаковку (Нольпаза, "KRKA", Словенія). Таким чином, аналіз українського фармацевтичного ринку переконливо свідчить про достатній асортимент ЛП пантопразолу, що надає лікарю можливість індивідуального вибору ЛП для кожного пацієнта з урахуванням клінічних особливостей перебігу захворювання та економічних можливостей пацієнта.

На наступному етапі дослідження за допомогою методу мінімізації витрат було визначено ЛП пантопразолу, які можна віднести до низько- та високовартісних. Для цього для різних ЛП було визначено вартість однієї дози (40 мг) пантопразолу. Результати розрахунків представлено в таблиці 1. Згідно з наведеними даними, серед ЛП пантопразолу найменшу вартість дози 40 мг має Золопент ("Kusum Healthcare", Індія) в упаковці по 30 таблеток. До дешевих (вартість дози менше 2 грн.) також можна віднести Пантасан ("Sun Pharmaceutical Industries Ltd", Індія), Пантокар ("Micro Labs Limited", Індія) в упаковці по 30 таблеток та Золопент ("Kusum Healthcare", Індія) в упаковці по 14 таблеток.

Таблиця 1. Препарати пантопризолу, які присутні на фармацевтичному ринку України (за станом на 1.10.2010 р.)

	Торгова назва	Виробник	Лікарська форма	Ціна упаковки, грн	Ціна 1 таблетки, грн	Ціна дози 40 мг
1.	Золопент	"Kusum Healthcare", Індія	табл. 40 мг, № 30	44.99	1.49	1.49
2.	Пантасан	"Sun Pharmaceutical", Індія	табл. 40 мг, № 30	52.02	1.73	1.73
3.	Пантокар	"Micro Labs Limited", Індія	табл. 40 мг, № 30	52.31	1.74	1.74
4.	Золопент	"Kusum Healthcare", Індія	табл. 40 мг, №14	25.70	1.83	1.83
5.	Паноцид	"Flamingo Pharmaceuticals Ltd", Індія	табл. 40 мг, № 30	63.74	2.12	2.12
6.	Паноцид	"Flamingo Pharmaceuticals Ltd", Індія	табл. 40 мг, № 10	26.02	2.6	2.6
7.	Пульцет	"Nobel Pac Sanayii ve Ticaret", Туреччина	табл. 40 мг, №28	100.37	3.58	3.58
8.	Нольпаза	"KRKA", Словенія	табл. 40 мг, №28	109.06	3.89	3.89
9.	Проксіум	"Вега", Україна	табл. 40мг №30	63.75	3.89	3.89
10.	Пульцет	"Nobel Pac Sanayii ve Ticaret", Туреччина	табл. 40 мг, №14	57.39	4.09	4.09
11.	Нольпаза	"KRKA", Словенія	табл. 40 мг, №14	64.69	4.62	4.62
12.	Нольпаза	"KRKA", Словенія	табл. 20 мг, №28	77.45	2.76	5.53
13.	Нольпаза	"KRKA", Словенія	табл. 20 мг, №14	42.98	3.07	6.14
14.	Ультера	"Actavis group HF", Індія/Ісландія	табл. 20 мг, № 14	48.73	3.48	6.96
15.	Контролок	"Nycomed GmbH", Німеччина	табл. 40 мг №14	104.80	7.48	7.48
16.	Контролок	"Nycomed GmbH",	табл. 20	81.70	5.83	11.66

к	Німеччина	мг №14			
---	-----------	--------	--	--	--

Найдорожчим є оригінальний ЛПІ пантопразолу Контролок ("Nucomed GmbH", Німеччина). При його використанні у таблетках по 20 мг вартість однієї дози складає 11,66 грн., що майже у 8 разів дорожче, ніж при використанні Золопенту. В той же час, слід підкреслити, що саме для оригінального препарату пантопразолу існує доказова база клінічних досліджень щодо доведеної ефективності та безпечності застосування у хворих на ГЕРХ. До дорогих (вартість дози вище 6 грн.) також відносяться Нольпаза ("KRKA", Словенія) по 20 мг по 14 та 28 таблеток в упаковці і Ультера ("Actavis group HF", Індія/Ісландія) Вітчизняний ЛПІ Проксіум належить до середньо вартісних.

Доцільно особливо зауважити, що ціна однієї дози пантопразолу одного й того ж виробника може суттєво (в 1,2-1,6 рази, або на 14-60% вартості) відрізнятися в залежності від ЛПІ, а саме – від дози діючої речовини в одній таблетці та кількості таблеток в упаковці. Цей факт обов'язково треба мати на увазі під час закупівлі того чи іншого препарату пантопразолу для лікувального закладу.

Слід зазначити, що отримані результати розрахунку вартості однієї терапевтичної дози пантопразолу для лікування ГЕРХ не можуть вважатися остаточними, оскільки фармакоекономічний аналіз охоплює обмежений період часу (жовтень-листопад 2010 р.). Через деякий час ситуація на фармацевтичному ринку може змінитися і абсолютні числа, що відображають ціну того чи іншого препарату стануть іншими, але загальна тенденція зберігається протягом тривалого часу.

На наступному етапі дослідження для наукового обґрунтування бюджету ЛПЗ, де лікуються пацієнти з ГЕРХ та об'єктивної оцінки величини можливого відшкодування витрат на фармакотерапію цього контингенту хворих страховою компанією методом загальної вартості хвороби визначено діапазон витрат на лікування одного хворого ГЕРХ за восьма різними схемами фармакотерапії.

Схема №1. Контролок – 40 мг 1 раз на добу (1 тиждень стаціонарно, 3 тижні – амбулаторно); обстеження лікарем після 4 тижнів лікування; прийом підтримуючої дози 40 мг 1 раз на добу в понеділок, середу, суботу протягом 5 місяців; обстеження лікарем після 6 місяців від початку лікування. *Схеми №2-5* були тотожні схемі 1 та включали відповідно такі ЛПІ пантопразолу: Нольпаза, Проксіум, Золопент, Пульцет. *У схемі №6* Контролок призначався по 40 мг 2 рази на добу, *у схемі №7* по 40 мг у поєднанні з 20 мг Квамателу 1 раз на добу; *у схемі №8* – призначався Проксіум по 40 мг у поєднанні з 20 мг Квамателу у тому ж режимі.

Результати розрахунків вартості означених схем фармакотерапії показали, що найдешевшою є схема 4. У випадку її застосування з використанням препарату Золопент у табл. по 40 мг по 30 таблеток в упаковці вартість 28-денного курсу лікування ГЕРХ складає 41,7 грн., а

вартість повного курсу лікування – 137,1 грн. Найдорожчою є схема 6. При використанні Контролоку у таблетках по 20 мг по 14 таблеток в упаковці вартість 28-денного курсу лікування ГЕРХ складе 653,0 грн., а повного курсу лікування – 2137,8 грн.

Таким чином, діапазон витрат на фармакотерапію ГЕРХ одного пацієнта протягом 4 тижнів в залежності від обраного препарату пантопразолу коливається від 41,7 грн. до 653,0 грн., а на повний курс фармакотерапії ГЕРХ – від 137,7 грн. до 2137,8 грн. Тобто одна схема від іншої за вартістю ЛП відрізняються у 15,7 рази.

Отримані дані не є остаточними. Відповідно до зміни ситуації на фармацевтичному ринку абсолютна вартість (у гривнях) фармакотерапії одного пацієнта з ГЕРХ може змінюватися, але алгоритм її визначення залишиться той самий.

Висновки.

1. На українському фармацевтичному ринку достатній асортимент препаратів пантопразолу, що надає лікарю можливість індивідуального вибору ЛП для кожного пацієнта з урахуванням клінічних особливостей захворювання та економічних можливостей пацієнта.
2. Серед лікарських препаратів пантопразолу найменшу вартість дози 40 мг має Золонт ("Kusum Healthcare", Індія) в упаковці по 30 таблеток, найбільшу оригінальний препарат Контролок ("Nycomed GmbH", Німеччина) у таблетках по 20 мг в упаковці по 14 таблеток.
3. Діапазон витрат на фармакотерапію ГЕРХ одного пацієнта протягом 4 тижнів в залежності від обраного препарату пантопразолу коливається від 41,7 грн. до 653,0 грн.; на повний курс лікування ГЕРХ від 137,7 грн. до 2137,8 грн. Саме такі кошти слід мати на увазі при плануванні бюджету ЛПЗ на фармакотерапію ГЕРХ та складанні угод медичного страхування.

Література

1. Бабак О.Я. Сравнительная оценка клинической эффективности рабепразола и других ингибиторов протонной помпы по результатам мета-анализа. //Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 3 (35) – С. 32-37
2. Фадеенко Г.Д., Бабак М.О., Можина Т.Л. Новый алгоритм медикаментозной терапии при ГЭРБ //Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 4 – С. 4-7.
3. Фадеенко Г.Д. Кушнир И.Э., Бабак М.О. Эпидемиологические аспекты ГЭРБ //Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 5 – С. 12-16.
4. Фармакоэкономика. /Л.В.Яковлева, Н.В. Бездітко, О.О. Герасимова [та інш.]– Вінниця: Нова книга, 2009. – 208 с.
5. Epidemiology of gastro_oesophageal reflux disease: A systematic review / Dent J., Serag H.B., Wallander M.A. [et al.] //Gut. – 2005. – Vol.54. – 710-717.

ДО ФАРМАКОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

Білай І.М., Пругло Є.С., Назаренко О.О., Білай А.І., Стец Р.В.,
Райкова Т.С., Бушуєва І.В., Демченко В.О., Зарічна Т.П.,
Красько М.П., Пашко О.Є., Серіков В.І., Остапенко А.О.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Проблема лікування та профілактики атеросклерозу залишається однією з найбільш актуальних в сучасній медицині. Серед антиатеросклеротичних засобів особливе значення мають препарати рослинного походження, що відрізняються низькою токсичністю і можливістю їх довгострокового застосування без істотних ускладнень. Однак недостатній обсяг досліджень з порівняльної оцінки їх ефективності і безпеки не дозволяє визначити роль і місце фітопрепаратів в комплексній терапії атеросклерозу.

У зв'язку з цим метою даного дослідження було вивчення антиатеросклеротичної активності препаратів з лікарських рослин астрагалу шерстистоквіткового (трава), кукурудзи звичайної (кукурудзяні стовпчики з приймочками), морської капусти (бурі водорослі) та їх комбінованого застосування при експериментальному атеросклерозі.

Матеріал та методи дослідження. Досліди проведені на 110 статевозрілих білих щурах Вістар, які були розподілені на групи: 1 (норма) - інтактні тварини; 2 (контрольна) - тварини з експериментальною гіперліпідемією (без лікування). Наступним групам тварин поряд з формуванням гіперліпідемії вводилися досліджувані препарати, 3 - тварини, які одержували настій кукурудзяних рилець, 4 - тварини, які одержували настій астрагала шерстистоквіткового; 5 - тварини, які одержували настій морської капусти; 6 - тварини, які одержували нікотинову кислоту; 7 - тварини, які отримували настій лікарського збору (астрагал шерстистоквітковий, кукурудзяні приймочки, морська капуста); 8 - тварини, які одержували α -токоферолу ацетат. Гіперліпідемію викликали шляхом введення рег ос тваринам холестерину в дозі 40 мг/кг в соняшниковій олії і ергокальциферолу в дозі 350000 ОД/кг протягом 5 діб [16]. В якості препаратів порівняння були обрані нікотинова кислота в дозі 500 мг/кг і α -токоферол - класичний антиоксидант (50 мг/кг). Досліджувані препарати рослинного походження вводилися у вигляді настою (1:10) по 0,5 мл/100г маси. Стан ліпідного обміну оцінювали за вмістом загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), β -ліпопротеїдів (β -ЛП).[7,10]. Вміст холестерину в тканині аорти

визначався по кольоровій реакції Лібермана-Бурхарда [10].

Результати та їх обговорення. Результати експериментальних досліджень показали, що лікарські препарати рослинного походження та еталонні засоби - нікотінова кислота і α -токоферолу ацетат змінювали показники ліпідного обміну по різному.

Нами встановлено (табл. 1), що препарат кукурудзяних прищочок по гіпохолестеринемічній та гіпо- β -ліпопротеїдемічній дії перевищував еталонні препарати (зниження рівня загального холестерину на 57,3% β -ліпопротеїдів на 62,6% відповідно).

Найбільш виразною гіпотригліцеридемічною дією володів лікарський збір (астрагал шерстистоквітковий, кукурудзяні приймочки, морська капуста) - зниження на 73,5%.

Лікарський збір свої виразний гіпотригліцеридемічний і помірний гіпохолестеринемічний ефекти реалізовував, ймовірно, перш за все, шляхом, зменшення всмоктування і посилення виведення холестерину з організму [1,5].

Однак препарати, що мають різні біологічно активні речовини, такі як астрагал шерстисто-квітковий (флавоноїди), морська капуста (пектини) і кукурудзяні приймочки (рослинні стерини) при спільному застосуванні не істотно потенціювали дію один одного. У цьому зборі дію індивідуальних препаратів, крім гіпотригліцеридемічної, перевищували ефекти комбінованного застосування препаратів.

Передбачається, що антиатеросклеротична дія препарату кукурудзи звичайної ґрунтується на зменшенні всмоктування холестерину. Настояї морської капусти та астрагалу шерстистоквіткового, мабуть, сприяли посиленню виведення холестерину.

Таблиця 1.

Вплив препаратів астрагалу шерстистоквіткового, кукурудзи звичайної, морської капусти на ліпідний обмін при гіперліпідемії у щурів

Препарат, група	Сиворотка крові			ХС у тканині аорти, мкмоль/г
	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	β -ЛП, у.о.	
Норма	1,70 \pm 0,055	0,65 \pm 0,08	121,7 \pm 18,2	4,5 \pm 0,3
Гіперліпідемія	3,00 \pm 0,260	0,58 \pm 0,09	232,0 \pm 22,0	6,6 \pm 0,4
Кукурудза звичайна (приймочки)	1,28 \pm 0,210 p<0,001	0,35 \pm 0,06 p>0,05	86,7 \pm 15,6 p<0,001	4,9 \pm 0,3 p<0,01
Гіперліпідемія	2,32 \pm 0,075	1,04 \pm 0,11	150,0 \pm 12,4	7,0 \pm 0,2
Астрагал шерстистоквітковий	1,71 \pm 0,065 p<0,001	0,06 \pm 0,08 p<0,01	116,5 \pm 9,55 p<0,05	4,5 \pm 0,5 p<0,001
Морська капуста	1,73 \pm 0,045 p<0,001	0,65 \pm 0,12 p<0,05	104,0 \pm 6,22 p<0,01	4,5 \pm 0,3 p<0,001
Нікотинова кислота	1,95 \pm 0,095 p<0,01	0,54 \pm 0,09 p<0,01	117,8 \pm 9,4 p>0,05	6,1 \pm 0,5 p>0,05
Гіперліпідемія	3,91 \pm 0,18	1,47 \pm 0,31	190,0 \pm 37,7	7,4 \pm 0,2
Збір (астрагал шерстистоквітковий, кукурудза звичайна, морська капуста)	3,06 \pm 0,08 p<0,001	0,39 \pm 0,009 p<0,01	108,3 \pm 20,0 p>0,05	6,1 \pm 0,1 p<0,001
Гіперліпідемія	2,91 \pm 0,140	0,50 \pm 0,07	178,5 \pm 22,2	7,3 \pm 0,4
α -токоферолу ацетат	2,37 \pm 0,120 p<0,01	0,27 \pm 0,05 p<0,05	116,0 \pm 16^ p<0,05	5,3 \pm 0,7 p<0,05

Примітка p – статистична достовірність між контрольною та дослідною групами

Висновки

В умовах проведеного експерименту встановлено, що препарати рослинного походження мають гіполіпідемічну та антиатероматозну дію, яка не поступається еталонним засобам нікотиновій кислоті та α -

токоферолу. Це становить практичний інтерес для більш ефективного лікування атеросклерозу препаратами на основі рослинної сировини.

Література

1. Влияние полифенолов на липидный обмен при гиперлипидемии и атеросклерозе /Айзиков М.И., Сыров В.И., Курмуков А.Г.[и др.]// Мед. журн. Узбекистана.- 1986 . — №12. — С. 45-48.

2. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / Колб В. Г., Камышников В.С.- Минск: Беларусь, 1982.-С. 206-208; 223-224; 241-242.
3. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен)/Под ред. М.И. Прохоровой.-Ленинград: ЛГУ, 1982.-С. 181-183.
4. Jowsufzai S. Y. K., Siddigi M. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats/ Jowsufzai S. Y. K., Siddigi M.// Experientia. —1976. — Vol 32, № 8. — P. 1033-1034.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Білай І.М., Райкова Т.С., Пругло Є.С., Бушуєва І.В., Зарічна Т.П.,
Білоус М.В., Демченко В.О., Стець Р.В., Кандибей Н.В.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

За даними дослідників ринку фармацевтичних препаратів маркетингові дослідження фармацевтичного ринку представляють собою систематичне збирання, оброблення та аналіз даних, що стосуються асортименту та економічних характеристик ринку окремих фармакотерапевтичних груп лікарських препаратів.

Аналіз останніх публікацій показав, що досліджено кон'юнктуру ринку різноманітних фармакотерапевтичних груп. Проте комплексних досліджень кон'юнктури та динаміки розвитку ринку антиатеросклеротичних лікарських препаратів не проводилось.

Метою роботи є аналіз стану і тенденцій фармацевтичного ринку лікарських засобів антиатеросклеротичної дії, як найперспективнішої групи лікарських засобів, що використовуються в сучасній медицині.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження відповідно був обраний вітчизняний фармацевтичний ринок, в якості предмету аналізу виступали дані реєстрації препаратів гіполіпідемічної дії у Державному Фармаколог-гічному Центрі (станом на 01.02.2010 р.). Використовувались такі методи досліджень, як порівняльний та статистичний.

Результати та їх обговорення. З метою дослідження вказаної групи лікарських препаратів нами на першому етапі проаналізовані види діючих класифікацій.

В даний час використовується такий розподіл препаратів по групах [1]:

- статини (ловастатин, флувастатин, правастатин, аторвастатин та інші);
- фіbrates (фенофібрат, безафібрат, ципрофібрат та інші);
- нікотинова кислота та її похідні;

- секвістранти жовчних кислот (колестирамін, колестипол);
- антиоксиданти (пробукол, α - токоферолу ацетат).

Згідно анатомо-терапевтично-хімічної (АТС) класифікації лікарських засобів, гіполіпідемічні препарати (АТС код С10) розподіляються на монокомпонентні гіполіпідемічні препарати (АТС код С10А) та гіполіпідемічні засоби, комбінації (АТС код С10В). В свою чергу препарати групи С10А розподіляються на С10АА, С10АВ, С10АС, С10АD, С10АР та С10АХ, а групи С10В на С10ВА, С10ВВ, С10ВЕ, С10ВР та С10ВХ (таблиця 1) [3].

Таблиця 1. Анатомо-терапевтично-хімічна (АТС) класифікація лікарських засобів (гіполіпідемічні препарати)

Код АТС			ГІПОЛІПІДЕМІЧНІ ЗАСОБИ	Код АТС			ГІПОЛІПІДЕМІЧНІ ЗАСОБИ
С10			<i>Гіполіпідемічні засоби</i>	С10	С		<i>Секвістранти жовчних кислот</i>
С10	А		<i>Інгібітори ГМГ КоА редуктази</i>			01	Колестирамін
		01	Симвастатин			02	Колестипол
		02	Ловастатин			03	Колекстран
		03	Правастатин			04	Колезевелам
		04	Флувастатин			05	Хьюарова смола
		05	Аторвастатин	С10	Д		<i>Нікотинова кислота та її похідні</i>
		06	Церивастатин			01	Ніцерітрол
		07	Розувастатин			02	Кислота нікотинова
		08	Пітавастатин			03	Нікофураноза
С10	В		<i>Фібрати</i>	С10	Д	04	Алюмінію нікотинат
		01	Клофібрат			05	Нікотиніловий спирт (піридилкарбінол)
		02	Безафібрат			06	Аципімокс
		03	Алюмінію клофібрат			08	Ксантинолнікотинат
		04	Гемфіброзил			09	α-токоферолнікотинат
		05	Фенофібрат			52	Нікотинова кислота, комбінації
		06	Сімфібрат	С10	Р		<i>Рослинні гіполіпідемічні засоби</i>
		07	Роніфібрат			03	Екстракти часнику та цибулі
		08	Ципрофібрат	С10	Х		<i>Інші гіполіпідемічні</i>

				A			<i>препарати</i>
		09	Етофібрат			01	Декстротироксин
		10	Клофібрид			02	Пробукол
		11	Холінфенофібрат			03	Тіаденол
		12	Етофілінклофібрат			04	Бенфлуорекс
						05	Меглутол

Код АТС			ГПОЛІПІДЕМІЧНІ ЗАСОБИ	Код АТС			ГПОЛІПІДЕМІЧНІ ЗАСОБИ
C10 A	X	06	Омега-3-тригліцериди, включно інші ефіри та кислоти	C10 B	P		<i>Комбінації з рослинними гіполіпідемічними засобами</i>
		07	Магнію піридоксаль 5-фосфат глутамат			03	Комбінації екстрактів часнику та цибулі
		08	Полікозанол	C10 B	X		<i>Інгібітори ГМГ КоА редуктази, інші комбінації</i>
		09	Езитиміб			01	Симвастатин та ацетилсаліцилова кислота
		10	Аліпоген тіпавовек			02	Правастатин та ацетилсаліцилова кислота
		11	Фосфоліпіди			03	Аторвастатин та амлодипін
		12	β-сітостерин	C10 B	X	04	Симвастатин, ацетилсаліцилова кислота та раміпріл
C10 B			<i>Комбінації гіполіпідемічних засобів</i>	C10 B	P		<i>Комбінації з рослинними гіполіпідемічними засобами</i>
C10 B	A		<i>Інгібітори ГМГ КоА редуктази з іншими гіполіпідемічними засобами</i>			03	Комбінації екстрактів часнику та цибулі
		01	Ловастатин та нікотинова кислота	C10 B	X		<i>Інгібітори ГМГ КоА редуктази, інші комбінації</i>
		02	Симвастатин та			01	Симвастатин та

			ezetиміб			ацетилсаліцилова кислота
		03	Правастатин та фенофібрат		02	Правастатин та ацетилсаліцилова кислота
C10 B	B		<i>Фібрати з іншими гіполіпідемічними засобами</i>		03	Аторвастатин та амлодипін
		01	Клофібрат та нікотинова кислота		04	Симвастатин, ацетилсаліцилова кислота та раміпріл
		02	Клофібрат з іншими гіполіпідемічними засобами			
C10 B	E		<i>Комбінації інших гіполіпідемічних засобів</i>			
		11	Фосфоліпиди в комбінації			

Але крім описаних в АТС класифікаторі антиатерогенними властивостями володіють й інші групи лікарських засобів: антиоксиданти, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, інгібітори агрегації тромбоцитів, прямі антикоагулянти, ангіопротектори, тому нами використовується вищевказана класифікація.

Показники аналізу досліджуваного асортименту препаратів гіполіпідемічної дії представлені в табл. 2.

Таблиця 2. Показники аналізу асортименту препаратів гіполіпідемічної дії

Код АТС		Кількість	Вітчизняного виробництва	Іноземного виробництва
C10AA	01	16	2	14
	02	2	1	1
	03	1		1
	04	1		1
	05	26	5	21
	07	1		1
ітого		47	8	39
C10AB	05	4		4
C10AC	01	1		1
	05	1		1

C10AD	02	4	3	1
	08	5	3	2
C10AP	03	9	3	6
C10AX		3		3
C10BX		3		3
Всього		77	17	60

Найбільш представленою на фармацевтичному ринку України є група статинів. Всього зареєстровано 47 торгових назв препаратів. З них 8 позицій відносяться до вітчизняного асортименту (17%), 39 іноземного виробництва (83%). Ця група займає 61% від загальної кількості препаратів, з них 47% вітчизняного та 65% імпортного виробництва відповідно.

По даним авторів, група статинів більше призначається і лікарями пацієнтам з серцево-судинними захворюваннями. В 2005 році продаж статинів склав 470 тис. упаковок, а 2008 році зріс до 1 млн [2].

Друге місце займає група C10AP – Рослинні гіполіпідемічні засоби. Вона представлена 9 торговими назвами препаратів, що складає 12% від загальної кількості лікарських засобів. З них вітчизняного виробництва 3 позиції – 18 %, 6 іноземного виробництва – 10%. Питома вага гіполіпідемічних засобів інших кодів класифікації (7 груп) займає 27%.

Співвідношення 60:17 між препаратами іноземного та вітчизняного виробництва характеризує значну залежність досліджуваного асортименту від імпорту.

Висновки

1. На даний час запропоновано декілька класифікацій гіполіпідемічних препаратів в залежності від хімічної будови діючих речовин та фармакологічної дії. Знання даних класифікацій дозволить лікарям і дослідникам вибрати найбільш оптимальний засіб для фармакотерапії та подальшого прогнозування розвитку ринку препаратів антиатеросклеротичної дії.

2. Отримані результати підтверджують значну залежність досліджуваного асортименту гіполіпідемічних засобів від імпорту.

Література

1. Маркетингова оцінка ринку на прикладі антиатеросклеротичних препаратів // Ліки-людині. Сучасні пролеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів: матеріали XXV11 науково-практичної конференції з міжнародною участю (4 лютого 2010) – Харків: Вид-во НФаУ, 2010. – С. 17.
2. Сиренко Ю.Н. Как убедить украинских врачей назначать статины // Медицинская газета «Здоровье Украины». 2009, № 7.- С.31.

3. Fricke U., Günther J., Zawinell A. (2010): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. WldO, Bonn.

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ МЕТАБОЛІТОТРОПНОГО ЗАСОБУ У ХВОРИХ З ДИСЛІПОПРОТЕЇДЕМІЄЮ

Білай І.М., Різник Я.Ю., Білай С.І., Демченко В.О.,
Красько М.П., Райкова Т.С., Пругло Є.С., Алімпієв О.О.,
Міцик А.Ф., Величко Н.В., Мізіна О.А., Остапенко А.О.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Атеросклероз – складний, багатоетапний патологічний процес, в патогенезі якого важлива роль не тільки підвищення рівня ліпопротеїдів плазми крові, але й їх схильність до перекисного окислення. Пошук нових схем і підходів до терапії атеросклерозу має особливу значущість, у зв'язку з тим, що в більшості випадків ефективність і переносимість наявних гіполіпідемічних препаратів далекі від сучасних вимог. Саме тому дослідження в даному напрямі досить актуальні і пріоритетні для сучасної медицини.

Тіотриазолін є оригінальним вітчизняним препаратом, що має антиоксидантні, мембраностабілізуючі, протишемічні, протизапальні, імуномодельючі властивості. Все це дозволило рекомендувати дослідження тіотриазоліну як ангіопротекторний лікарський засіб.

Метою дослідження було вивчення впливу тіотриазоліну на ліпідний обмін та показники перекисного окислення ліпідів у хворих з дисліпопротеїдемією (ДЛП).

Матеріал та методи дослідження Під нашим спостереженням знаходилися 86 хворих у віці від 42 до 86 років різними формами ІХС, артеріальною гіпертензією з вираженими порушеннями ліпідного обміну, які були розділені на 2 групи. Контрольна (1-а група) у складі 46 хворих отримувала антиангінальну терапію – нітрати, антагоністи кальцію, а також гіпотензивні препарати та засоби симптоматичної терапії. Хворі 2-ї групи (40 осіб) крім засобів базисної терапії отримували тіотриазолін по 1 таблетці (0,1 г) 3 рази на день після їди протягом 12 тижнів. До початку курсу лікування у 19 хворих була виявлена ДЛП Іа типу, у 12 - Іб типу та у 9 хворих - ІV типу (за Фредриксеном).

Комплексне обстеження проводилося при надходженні хворих до стаціонару і через 2, 4 і 12 тижнів від початку прийому препарату. Крім проведення загальноприйнятих клінічних досліджень, оцінювали

вихідний стан і подальшу динаміку показників ліпідного обміну з проведенням фенотипування ДЛП. Стан ліпідного обміну у сироватці крові оцінювали за вмістом загального холестерину (ЗХС) (за методом Ілька), тригліцеридів (ТГ) (за Gottfried і Rosenberg), β -ліпопротеїдів (β -ЛП) (ЛПНЦ+ЛПДНЦ) (за Бурштейном та Самаєм), α -холестерину (холестерину ліпопротеїдів високої щільності - ХС ЛПВЩ)[4]. Рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЦ) розраховували за формулою: $\text{ХС ЛПДНЦ} = \text{ТГ} / 2,2$; холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЦ) за формулою W. Friedwald та співавт.: $\text{ХС ЛПНЦ} = \text{ЗХС} - (\text{ТГ} / 2,2) - \text{ХС ЛПВЩ}$; холестеринний індекс атерогенності (ХІА): $\text{ХІА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$. Ефективність лікування оцінювали також за коефіцієнтами $\text{ЗХС} / \text{ХС ЛПВЩ}$, $\text{ХС ЛПВЩ} / \text{ХС ЛПНЦ}$. В якості критеріїв оцінки процесів ПОЛ та стану антиоксидантної системи (АОС) використовували рівень малонового діальдегіду (МДА), дієнових (ДК) і трієнових кон'югатів (ТК), α -токоферолу (α -ТФ) та активність глутатіонредуктази (ГР) в сироватці крові[1,2,3].

Результати та їх обговорення. Гіполіпідемічна активність тіотриазоліну була виявлена вже через 2 тижні лікування з поступовим наростанням ефекту через 4 тижні і подальшою його стабілізацією протягом всього курсу лікування (таблиця 1). Рівень ЗХС знижувався на 16,2% (через 2 тижні), 17,1% (4 тижні) і 16,0% (12 тижнів). Наприкінці курсу лікування відзначалося статистично достовірне зниження вмісту ТГ (на 24,6%).

Ефективне зниження β -ЛП проявлялося вже на 2-му тижні лікування (16,1%) і до кінця лікування склало 23,3%. Вміст ХС ЛПНЦ знижувався аналогічно ЗХС - на 19,6%, 23,3% і 17,0% (відповідно 2, 4 і 12 тижню лікування), в той час як концентрація ХС ЛПДНЦ знижувалася ідентично ТГ на 24,7% (на 12-му тижні лікування).

Позитивну динаміку можна було також простежити і за інтегральними показниками. Так ХІА і відношення $\text{ЗХС} / \text{ХС ЛПВЩ}$ через 2 тижні знизилися на 24,0% і 20,4% відповідно, через 4 тижні - на 35,5% і 33,9% відповідно, через 12 тижнів - на 26,8% і 23,7% відповідно. Відношення $\text{ХС ЛПВЩ} / \text{ХС ЛПНЦ}$ підвищувалось на 37,5%, 56,3% і 31,3% відповідно через 2, 4 і 12 тижнів лікування. У той час як у хворих контрольної групи не спостерігалось істотних змін показників ліпідного обміну.

В ході лікування показники ПОЛ та АОС прогресивно знижувалися в обох групах спостереження.

Однак, вираженість цих змін була різною. Застосування тіотриазоліну сприяло значному зниженню накопичення МДА і ДК, яке проявлялося вже з 2-го тижня терапії (на 15,4% і 23,0% відповідно),

через 4 тижні - на 35,4% і 44,2% відповідно, а після закінчення 12 тижня фармакотерапії - на 43,1% і 48,5% відповідно. Достовірне зменшення вмісту проміжних продуктів ПОЛ - ТК було відзначено лише на 4-му тижні лікування (на 31,0%).

На фоні прийому тіотриазоліну виявлено збільшення пулу ендogenous α-ТФ (на 15,8%, 50,6% і 33,9% відповідно 2-му, 4-му і 12-му тижню лікування).

При дослідженні інших показників АОС, було визначено відновлення активності ферменту антиперекисного захисту ГР на 36,9%, 78,0% і 56,9%, відповідно до тих же термінів спостереження. У контрольній групі хворих статистично достовірних змін цих показників не було виявлено.

Таблиця 1.

Характеристика показників ліпідного обміну, ПОЛ та АОС у хворих контрольної групи і в процесі лікування тіотриазоліном

Показник	Група хворих	До лікування	2 тижні	4 тижні	12 тижнів
ЗХС, ммоль/л	контрольна	7,06±0,15	6,91±0,13	6,98±0,18	6,92±0,29
	тіотриазолін	7,08±0,17	5,93±0,19*	5,87±0,28*	6,04±,21*
ТГ, ммоль/л	контрольна	1,98±0,10	1,94±0,07	2,01±0,12	2,02±0,16
	тіотриазолін	1,87±0,15	1,62±0,13	1,68±0,17	1,41±0,11*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	контрольна	1,05±0,06	0,99±0,03	1,02±0,05	0,93±0,12
	тіотриазолін	0,96±0,05	0,95±0,05	1,07±0,06	0,99±0,06
β-ЛП (ЛПНЩ+ЛПДНЩ), ум.од.	контрольна	650,4±26,3	651,3±23,1	691,3±20,0	650,8±38,1
	тіотриазолін	644,4±28,1	641,3±33,1	540,8±34,3*	494,5±31,2*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	контрольна	5,12±0,16	5,04±0,13	5,06±0,79	5,13±0,28
	тіотриазолін	5,27±0,19	4,24±0,19*	4,04±0,30*	4,41±0,22*
ХС ЛПДНЩ,	контрольна	0,89±0,048	0,88±0,033	0,90±0,054	0,92±0,074

Показник	Група хворих	До лікування	2 тижні	4 тижні	12 тижнів
ммоль/л	тіотриазолін	0,85±0,068	0,74±0,059	0,76±0,077	0,64±0,05*
ХІА	контрольна	6,18±0,48	6,33±0,30	6,73±0,44	6,96±0,77
	тіотриазолін	7,46±0,54	5,67±0,41*	4,81±0,30*	5,46±0,55*
ЗХС/ХС ЛПВЩ	контрольна	9,50±1,76	7,33±0,30	7,60±0,44	7,97±0,77
	тіотриазолін	8,39±0,54	6,68±0,41*	5,55±0,30*	6,40±0,54*
ХС ЛПВЩ/ХС ЛПНЩ	контрольна	0,19±0,016	0,18±0,008	0,20±0,016	0,17±0,022
	тіотриазолін	0,16±0,010	0,22±0,015*	0,25±0,024*	0,21±0,02*
0,74±0,052*	контрольна	0,89±0,032	0,78±0,039*	0,76±0,028*	
	тіотриазолін	0,65±0,023	0,55±0,030*	0,42±0,027*	0,37±0,048*
ДК, мкмоль/л	контрольна	1,42±0,095	1,44±0,138	1,17±0,065	1,25±0,085
	тіотриазолін	1,65±0,071	1,27±0,067*	0,92±0,061*	0,85±0,073*
ТК, мкмоль/л	контрольна	0,158±0,011	0,144±0,013	0,139±0,009	0,144±0,014
	тіотриазолін	0,290±0,016	0,260±0,018	0,20±0,014*	0,21±0,080
α-ТФ, мкмоль/л	контрольна	1,33±0,067	1,50±0,133	1,77±0,116**	1,58±0,157
	тіотриазолін	3,16±0,20	3,66±0,130*	4,76±0,310*	4,23±0,310*
ГР, мкмоль/л	контрольна	11,38±1,06	11,25±1,19	10,32±1,84	10,29±1,46
	тіотриазолін	14,10±0,86	19,30±1,15**	25,1±1,59*	22,12±1,35*

Примітка: у таблиці * - достовірність між контрольною та дослідною групами (p<0.05);

Висновки

У ході дослідження було наочно продемонстровано, що

тіотриазолін має виражену гіпохолестеринемічну, гіпотригліцеридемічну, гіпо- β -ліпопротеїдемічну, а також антиоксидантну дію. Гіполіпідемічний ефект проявляється і зберігається протягом усього курсу лікування. Препарат добре переноситься хворими і сумісний з базисними препаратами терапії ІХС. Тільки в 1 хворого (3,0%) була відзначена алергічна реакція у вигляді кропивниці, яка після відміни препарату зникла. Застосування тіотриазоліну в якості антиатеросклеротичного препарату має широкі перспективи в кардіології. Тіотриазолін слід розглядати як засіб патогенетичної терапії атеросклерозу.

Література.

1. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой/ Л.И Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун// Лаб. дело.- 1988.- №11.- С. 41-46.
2. Биленко М.В. Ишемическое и реперфузионные повреждения органов/ М.В.Биленко// М.: Медицина, 1989.- С. 130-131.
3. Коган В.С. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов/ В.С.Коган.- М.: Медицина, 1986.- 287 с.
4. Колб В.Г. Справочник по клинической химии/ В.Г.Колб, В.С. Камышников.- К.: Беларусь, 1982.- С. 206-2-8, 223-224,241-242.

РАЦИОНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КАРДИОЛОГИИ

Белай И. М., Резник Я. Ю., Белай Н.Н., Пругло Е.С., Стец Р.В., Райкова Т.С., Салионова В.И., Остапенко А.А., Красько Н.П., Демченко В.О., Резниченко Ю.Г., Сериков В.И.
Запорожский государственный медицинский университет,
г. Запорожье

Неблагоприятные последствия приема лекарственных средств более чем в 50% случаев вызваны полипрагмазией, приблизительно в 20% – неправильным выбором препарата и в порядка 13% – неправильной его дозировкой.

Таким образом, установлено, что большинство нежелательных реакций на медикаментозное вмешательство (более чем 80%) происходит в результате нерационального, а под час и неграмотного применения лекарственных средств.

Наиболее частыми причинами нерациональной фармакотерапии являются:

- полипрагмазия (одновременное назначение 7-8 препаратов

для лечения одного заболевания);

- назначение препаратов при отсутствии показаний к их применению (например: использование антибактериальных препаратов при небактериальных инфекциях);
- несоблюдение стандартов лечения конкретной нозологии;
- назначение препаратов с однонаправленным механизмом действия, а также применение лекарственных средств с недоказанной эффективностью;
- «злоупотребление» парентеральным путем введения лекарственных средств, когда в лечении можно использовать пероральные формы препаратов.

Несмотря на прогресс в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, они остаются наиболее частой причиной смертности в большинстве экономически развитых стран. Именно поэтому, хотелось бы остановиться на основных особенностях фармакотерапии в кардиологии.

На сегодняшний день ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) – одни из наиболее широко применяемых препаратов в кардиологии. Их назначение показано при артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН), в постинфарктном периоде. Помимо этого доказано их важное значение при лечении пациентов с диабетической нефропатией.

Применение иАПФ в комбинации с диуретиком (тиазидным, тиазидоподобным) считается рациональным. Во-первых, это позволяет добиться снижения дозировки обеих препаратов. Во-вторых, побочные эффекты диуретика обусловлены увеличением натрийуреза, что приводит к «рефлекторной» активации ренин-ангиотензиновой системы, а также способствует гипокалиемии, тогда как иАПФ в этой комбинации оказывает обратное действие (угнетает ренин-ангиотензиновую систему и задерживает калий в организме). Прием иАПФ в комбинации с калийсберегающими диуретиками нецелесообразен, в связи с повышением риска развития гиперкалиемии.

ИАПФ применяется также в комбинации с пролонгированными формами дигидропиридиновых антагонистов кальция. При приеме антагониста кальция возникает вазодилатация, в ответ на которую происходит активация симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, что может привести к возникновению тахикардии, аритмии и отекам голеней. ИАПФ как раз блокирует эти системы, нивелируя побочные действия антагонистов кальция.

Неселективные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут уменьшать эффект многих гипотензивных лекарственных

средств, в связи с подавлением ЦОГ-1, которая необходима для образования вазодилатирующих простагландинов в почках, что особенно выражено при одновременном приеме с иАПФ.

Помимо иАПФ, к препаратам первой линии в лечении артериальной гипертензии относятся β -адреноблокаторы. Как известно, данная группа препаратов противопоказана при сопутствующей бронхиальной астме и ХОЗЛ. В таком случае возникает вопрос: как поступить, если больной на фоне перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) (прием β -адреноблокаторов показан всем больным перенесшим ИМ) страдает бронхо-легочной патологией? Нам представляется возможным предложить как минимум предпринять попытку назначения селективного β -адреноблокатора, на фоне тщательного контроля состояния пациента.

К побочным действиям β -адреноблокаторов относится нарушение толерантности к глюкозе. Данная группа препаратов может маскировать симптомы снижения сахара крови (такие, как изменение артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений). По этим причинам, диабетикам редко назначают β -блокаторы. Однако, если на фоне сахарного диабета, все же не удастся избежать назначения β -блокаторов, пациента необходимо в доступной форме проинформировать о возможности развития гипогликемии. Нацелить его на то, что гипогликемическое состояние, можно заподозрить по усиленному потоотделению. Препаратом выбора в данном случае является атенолол. Так как он в меньшей степени, чем другие бета-блокаторы задерживает подъем сахара крови до нормального уровня.

Бета-блокаторы способны влиять на липидный спектр крови, вызывая повышения уровня триглицеридов. Перед назначением, а также в период приема препарата целесообразно проводить контроль уровня липидов плазмы крови. В случае необходимости – рекомендовано назначение гиполипидемических препаратов (фибраты, статины).

Гиполипидемические препараты – еще одна группа лекарственных средств, которая достаточно широко используется в кардиологии. В настоящее время из всех гиполипидемических средств наиболее широко используются статины и в значительно меньшей степени фибраты, что прежде всего обусловлено отсутствием плеiotропных (нелипидных) свойств у последних.

Метаболизм статинов происходит в основном в печени и частично в кишечнике. Большинство их подвергается ферментативной переработке при участии цитохрома P450 и его изоэнзимов. Многие лекарственные средства являются конкурентными ингибиторами (кетоконазол, циметидин, ранитидин, мибефрадил, амиодарон) или субстратами (циклоспорин, эритромицин, кларитромицин, антагонисты

кальция) изоэнзимов цитохрома Р450. В случае одновременного со статинами поступления в организм они могут способствовать повышению концентрации последних в крови, увеличивать риск рабдомиолиза (наиболее тяжелого осложнения терапии), обусловленного лизисом клеток поперечнополосатой мускулатуры. С другой стороны, одновременное использование индукторов цитохрома Р450 (карбамазепин, барбитураты, дексаметазон, рифампицин) снижает гипохолестеринемические эффекты статинов.

Гиполипидемический эффект статинов преимущественно направлен на снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), но они также обладают умеренной гипотриглицеридемической активностью. Таким образом, если у пациента выявлено одновременное повышение уровня ХС ЛПНП и триглицеридов, изначально можно ограничиться назначением только статина. И только в случае неэффективности, возможно дополнительное назначение фибратов, что сопряжено повышением риска развития побочных эффектов.

Снижение уровня липидов плазмы крови начинается лишь спустя 2 недели от начала лечения статинами, достигая максимума к 4-6 неделе, в то время как для проявления плеiotропных эффектов необходим более длительный прием препарата (месяцы, а иногда и годы). Кроме того, на сегодняшний день считается, что плеiotропные эффекты проявляются при условии снижения уровня ХС ЛПНП на 50% и более от исходного уровня. Для достижения максимальной эффективности терапии, больным необходимо рекомендовать прием статина на ночь, так как синтез холестерина (который тормозится на фоне приема препарата) происходит преимущественно ночью.

Литература

1. Коваленко В.М. Проблема здоров'я та оптимізації медичної допомоги населенню України / В. М. Коваленко, Б. П. Криштопа, В. М. Корнацький — К. : 2002.— 202 с.
2. Кукес В. Г. Проблемы взаимодействия лекарственных средств в кардиологической практике / В. Г. Кукес, А. В. Семенов, Д. А. Сычев // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 20. – С. 1423–1428.
3. [Рациональное использование лекарственных средств: ключевые моменты](#) [Электронный ресурс] : Рациональная фармакотерапия (научно-практический журнал для врачей) – 2007 – № 1 (2). – Режим доступа к журналу: <http://rpt.health-ua.com/article/14.html>
4. Рациональное использование статинов в практической кардиологии [Электронный ресурс] / [И. А. Либов](#), [И. И. Громова](#), [О. С. Гулькина](#) // Лечащий врач (медицинский научно-практический портал) – 2002. – № 3 – режим доступа к

журналу: <http://www.lvrach.ru/2002/03/4529247/>

5. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии : [Электронный ресурс] / В. А. Насонова // [Русский Медицинский Журнал](#) – 2002 – Т. 10, № 6. – С 302–307 – Режим доступа к журналу : http://www.rmj.ru/articles_965.htm

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ГЕРИАТРИИ

Белай И. М., Резник Я.Ю., Белай А.И., Пругло Е.С., Райкова Т.С., Стец Р.В., Красько Н.П., Демченко В.О., Резниченко Ю.Г.

Запорожский государственный медицинский университет,
г. Запорожье

Одна из актуальных проблем современности, с которой столкнулись большинство экономически развитых стран мира – старение нации. По подсчетам отечественных геронтологов к 2018 году 27 % от населения страны будут составлять люди пенсионного возраста.

Инволютивные изменения, происходящие в организме в процессе старения, затрагивают все процессы фармакокинетики и фармакодинамики. С возрастом замедляются процессы поглощения, распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств.

Прежде всего, хотелось бы остановиться на основных физиологических особенностях организма в пожилом и старческом возрасте.

В пожилом возрасте снижается секреторная, моторная и всасывательная функция желудочно-кишечного тракта, что может приводить к уменьшению биодоступности препаратов при энтеральном приеме.

Помимо этого для пожилого и старческого возраста характерно снижение содержания воды в организме и количества альбуминов в крови, уменьшение массы большинства органов, числа функционирующих кровеносных сосудов и сужение их просвета, изменение проницаемости гистогематических барьеров, что влияет на распределение лекарственных средств.

С возрастом постепенно уменьшается масса паренхимы печени, снижается ее антитоксическая функция, активность окислительных ферментов. Все это приводит к замедлению метаболизма лекарственных средств, в частности тех, инактивация которых завершается образованием сульфатов.

Выведение лекарственных средств почками замедляется в связи с ослаблением энергозависимой экскреции через эпителий канальцев, уменьшением числа функционирующих нефронов (у лиц старше 70 лет их

становится на 30- 50% меньше), снижением эффективности почечного плазмотока и скорости клубочковой фильтрации.

У лиц пожилого и старческого возраста уменьшается количество β -адренорецепторов в тканях, понижается их чувствительность к стимулирующим и блокирующим воздействиям, в то время как число холинергических рецепторов остается прежним. Таким образом можно объяснить клинически известный факт, что с возрастом β -адреноагонисты становятся менее эффективными у больных бронхиальной астмой, тогда как влияние антихолинергических препаратов увеличивается. Кроме того применение β -адреноагонистов в большинстве случаев ограничено наличием сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

С другой стороны прием β -адреноблокаторов показан всем больным перенесшим инфаркт миокарда. Даже при наличии сопутствующей бронхолегочной патологии необходимо как минимум предпринять попытку назначения селективного β -адреноблокатора.

У геронтологических больных чаще, чем в других возрастных группах, возникает необходимость в применении кардиотонических, гипотензивных и диуретических средств. По данным различных авторов, у лиц пожилого возраста отмечается повышенная чувствительность миокарда к токсическому действию сердечных гликозидов, что требует более частого контроля адекватности подобранной дозы.

При выборе гипотензивных средств следует с осторожностью назначать препараты центрального действия (возможно нарушение ментальных функций), а также препараты, которые могут вызвать ортостатическую гипотензию – α -адреноблокаторы, периферические вазодилататоры, высокие дозы диуретиков. Так под влиянием салуретиков у лиц пожилого возраста может возникать более выраженная потеря калия при худшей, чем у лиц среднего возраста, переносимости этих потерь и способности к восстановлению электролитного баланса. В то же время нередко отмечается повышенная чувствительность к действию антагонистов альдостерона, вследствие чего они могут применяться в меньших дозах.

Кроме того, необходимо учитывать привычную для людей пожилого и старческого возраста множественность патологии (полиморбидность).

Полиморбидность - одна из проблем гериатрической практики, которая приводит к использованию большего количества лекарств, что увеличивает риск развития нежелательных эффектов.

Нежелательные побочные эффекты, дающие новую Клиническую симптоматику, далеко не всегда принимаются врачами во внимание, поскольку расцениваются как проявление нового заболевания и влекут

за собой назначение еще большего количества лекарственных препаратов. Чтобы разорвать этот «порочный круг» от врача требуется тщательный подход к сбору анамнеза заболевания, обширные знания не только возрастных изменений органов и систем, но и особенностей действия и взаимодействия применяемых лекарственных средств.

Еще одной весьма значимой проблемой гериатрии является полипрагмазия (одновременное назначение 7-8 препаратов для лечения одного заболевания). Наиболее частые причины полипрагмазии:

- назначение лекарственных препаратов с недоказанной эффективностью (АТФ, кокарбоксилаза, рибоксин и др.);
- назначение препаратов без достаточных показаний (без результатов лабораторных и инструментальных исследований, без консультаций узких специалистов);
- назначение препаратов без достаточных оснований (назначаются антигистаминные препараты при неаллергической патологии);
- одновременное назначение препаратов с однонаправленным терапевтическим эффектом (эуфиллин с теопэком, диклофенак с индометацином);
- применение лекарств при наличии противопоказаний (диклофенак при обострении язвенной болезни, пенициллин при бронхиальной астме).

Не редко причиной нежелательных реакций на медикаментозное вмешательство является политерапия (одновременное лечение всех имеющихся у пациента заболеваний). Иными словами «лечить все и сразу». Наиболее часто с этой проблемой приходится сталкиваться в условиях госпитальных отделений и санаториях для геронто-логических больных. Врачи идут на поводу у пациентов, мотивируя свои назначения тем, что покинув стационар больные все равно лечатся не будут и прекратят прием большинства из назначенных им препаратов, а так у них есть возможность «хоть немного подправить свое здоровье».

В эффективности лечения важную роль играют и особенности психологического подхода к больным. Непоправимый вред здоровью пациентов могут причинить дистанцированность врача, игнорирование их потребности в дополнительном общении, нетерпение. Сенильные изменения, возникающие в центральной нервной системе, проявляются не только снижением когнитивных функций, но и нарастающей изоляцией, что, прежде всего, обусловлено прекращением активной профессиональной деятельности.

Таким образом, фармакотерапия в пожилом и старческом возрасте должна соответствовать следующим критериям:

- лекарственные препараты должны быть малотоксичными;
- начальные дозы препаратов следует уменьшить в 2 раза по сравнению с таковыми у молодых пациентов;

- применение некоторых лекарственных средств (нейролептики, гипотензивные препараты центрального действия и др.) крайне осторожно в случае не возможности заменить препарат другой группой лекарственных средств;
- необходимо исключить применение одновременно нескольких однонаправлено действующих препаратов;
- при назначении лекарственных средств принимать во внимание стандарты лечения отдельных групп заболеваний;
- избегать назначения препаратов с недоказанной эффективностью или необязательных препаратов.

Литература.

1. Лазебник Л. Б. Старение и полиморбидность / Л. Б. Лазебник // *Consilium Medicum*. – 2005. – Т. 7, № 12. – С. 15–22.
2. Бурчинський С. Г. Старіння мозку та вікова патологія: від фармакології — до фармакотерапії // *Вісник фармакол. фарм.*— 2002.— № 1.— С. 12-17.
3. Фролькис В. В. Старение и экспериментальная возрастная патология сердечно-сосудистой системы / В. В. Фролькис, В. В. Безруков, О. К. Кульчицкий. — К. : Наукова думка, 1994.— 248 с.
4. Сова С. Г. Дисциркуляторная энцефалопатия (хроническая ишемия мозга) / С. Г. Сова // *Доктор*. – 2003. – № 3. – С. 36–40.
5. Коваленко В.М. Проблема здоров'я та оптимізації медичної допомоги населенню України / В. М. Коваленко, Б. П. Криштопа, В. М. Корнацький — К. : 2002.— 202 с.

ВИКОРИСТАННЯ ТІОТРИАЗОЛІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІХС

Білай І.М., Різник Я.Ю., Демченко В.О., Красько М.П., Райкова Т.С.,
Пругло Є.С., Алімпієв О.О., Міцик А,Ф., Величко Н.В., Мізіна О.А.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

В Україні зростання серцево-судинних захворювань у першу чергу обумовлене розповсюдженням факторів ризику атеросклерозу, який лежить в основі більшості причин серцево-судинної смертності. Тому розробка ефективних методів лікування хворих з патологією серця та судин стають першорядними завданнями сучасної медицини. В лікуванні атеросклерозу широко застосовуються препарати, які мають крім гіполіпідемічної дії цілий ряд додаткових (неліпідних) властивостей, що дозволяє добитися комплексного впливу на всі ланки

патогенезу.

Перспективним у цьому напрямку є застосування метаболіто-тропного препарату тіотриазоліну, що має протиішемічні, антиоксидантні, мембраностабілізуючі, протизапальні та імуномодулюючі властивості.

Фармакологічний ефект препарату обумовлений його здатністю підсилювати компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окислювальних процесів у циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ, стабілізувати метаболізм кардіоміоцитів, активувати антиоксидантну систему ферментів і гальмувати процеси перекисного окислення ліпідів в ішемізованих ділянках міокарда. Крім того, нами було виявлено, що тіотриазолін має гіполіпідемічну дію[1]. Все це дозволило рекомендувати дослідження тіотриазоліну в якості ангіопротекторного лікарського засобу.

Метою цієї роботи була оцінка впливу тіотриазоліну на параметри електрокардіотопографії (ЕКГ) у хворих з клінічними проявами атеросклерозу.

Матеріал та методи дослідження. Оцінка ступеню ішемічного ураження міокарду здійснювалася з застосуванням інструментального методу прекардіального картування – ЕКГ хворим стенакардією I-III ФК. Відповідно по методиці Р.Р. Мароко (1972) у 35 грудних відведеннях (модифікація Г.В. Рябікіної, 1978) враховувались т-індекс (кількість відведень з негативним зубцем Т), $\sum ST$ (сумарне відхилення сегменту ST відносно ізолінії в мм), N ST (кількість відведень з наявністю відведень сегменту ST) [2]. Клінічні методи дослідження хворих ІХС склалися у визначенні частоти та інтенсивності ангінозних приступів, добовій потребі у таблетках нітрогліцерину. Хворим окремої групи – 40 осіб крім препаратів антиангінальної терапії, антигіпертензивних і симптоматичних засобів призначався тіотриазолін в таблетках по 1 таблетці (0,1 г) 3 рази на день після їжі протягом 12 тижнів. Усі досліджувані показники порівнювалися з ідентичними параметрами осіб контрольної групи (46 осіб), що приймали лише базисні засоби.

Комплексне обстеження проводилося при надходженні хворих до стаціонару і через 2, 4 і 12 тижнів від початку прийому препарату. Крім проведення загальноприйнятих клінічних досліджень, оцінювали вихідний стан і подальшу динаміку показників ЕКГ та ліпідного обміну з проведенням фенотипування ДЛП.

Результати та їх обговорення При дослідженні параметрів ЕКГ (табл. 1) виявилось, що $\sum ST$ і NST, які характеризують ступінь вираженості ішемії міокарда у хворих, що лікувались тіотриазоліном істотно зменшувалися, відповідно на 54,5% і 51,7% через 4 тижні і на 59,5% і 57,5% через 12 тижнів лікування. У контролі зміни даних

параметрів були недостовірними ($p > 0,05$). При цьому T-індекс знижувався у вигляді тенденції ідентично в обох групах спостереження.

В результаті лікування відбувалося помітне зниження потреби хворих в нітрогліцерині. Через 4 тижні лікування 3 хворих (25,0%), що одержували тіотриазолін, приймали додатково нітрогліцерин і лише 1 хворий (8,3%) - через 12 тижнів лікування. У контрольній групі зберігалася потреба в прийомі цього препарату у 7 хворих (46,6%) через 4 тижні і у 5 хворих (33,3%) до кінця курсу лікування.

Загальне ж зниження потреби в нітрогліцерині склало 37,2% через 2 тижні лікування: з $4,92 \pm 0,54$ до $3,09 \pm 0,54$ таблетки, через 4 тижні - 44,9%: з $4,92 \pm 0,54$ до $2,71 \pm 0,52$ таблетки і через 12 тижнів – 63,4%: з $4,92 \pm 0,54$ до $1,80 \pm 0,37$ таблетки. У контрольній групі потреба в пігулках знизилась через 2 тижні з $5,4 \pm 0,35$ до $3,86 \pm 0,36$ (на 29,4%), через 4 тижні – до $1,80 \pm 0,37$ (на 67,1%) і через 12 тижнів - до $1,60 \pm 0,40$ (на 70,8%).

Необхідно відзначити хорошу переносимість тіотриазоліну контингентом хворих. Тільки в 1 хворого (3%) була відзначена алергічна реакція у вигляді кропивниці, яка пройшла після відміни препарату.

Таблиця 1.

Динаміка електрокардіотопографічних показників ішемії міокарда у хворих ІХС з ДЛП при лікуванні тіотриазоліном (n = 12)

Показник	Група хворих	До лікування	2 тижні	Δ%	4 тижні	Δ%	12 тижнів	Δ%
Т-індекс	контрольна	4,83±1,27	4,40±0,92	-24,8	3,00±0,57	-97,9	3,14±0,26	-35,0
			p>0,05		p>0,05		p>0,05	
	тіотриазолін	2,55±0,76	2,00±0,57	-21,6	2,00±1,00	-21,6	1,66±0,66	-34,9
			p>0,05		p>0,05		p>0,05	
ΣST, мм	контрольна	3,14±0,67	2,13±0,31	-32,2	2,41±0,70	-23,3	1,92±0,30	-38,9
			p>0,05		p>0,05		p>0,05	
	тіотриазолін	4,20±0,51	3,00±0,81	-28,6	1,91±0,77	-54,5	1,70±0,31	-59,5
			p>0,05		p<0,05		p<0,001	
NST	контрольна	4,14±0,73	2,75±0,75	-33,6	3,16±0,83	-23,7	2,66±0,55	-35,8
			p>0,05		p>0,05		p>0,05	
	тіотриазолін	5,18±0,72	3,30±0,90	-36,3	2,50±0,76	-51,7	2,20±0,58	-57,5
			p>0,05		p<0,05		p<0,01	

Висновки

Позитивна дія тіотриазоліну проявляється прискоренням зниження ЕКГГ – показників ішемії. Після курсу терапії даним препаратом, виявлено істотне покращення загального стану хворих, зниження тривалості, частоти та інтенсивності ангінозного болю. Результати проведеного дослідження дозволяють рекомендувати використання тіотриазоліну в комплексній терапії, що мають за патогенетичну основу атеросклеротичне ураження різних судинних басейнів.

Література

1. Метаболическая терапия в кардиологии: современные подходы к выбору препаратов : [Электронный ресурс] /В.Ю. Лишневецкая, М.С. Папуга, В. А. Ельникова // Практическая ангиология. – 2007. – № 4 (9). – Режим доступа к журн.
2. Рябыкина Г.В. Сопоставление данных электрокардиографической (35 отведений) и патологоанатомической диагностики по определению размеров некротической и перинфарктной зон/ Г.В.Рябыкина, И.Е. Галахов// Кардиология.- 1978.- №6.- С. 95-99.

ШЛЯХИ ВДОСКОНАЛЕННЯ РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО СЕКТОРУ

Білай І.М., Стець Р.В., Стець В.Р., Райкова Т.С., Бушуєва І.В.,
Демченко В.О., Пругло Є.С. Красько М.П., Остапенко А.О.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Необхідність визначення основних напрямів і пріоритетів розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України зумовлюється реальними політичними та соціально-економічними процесами, зокрема:

- інтеграцією України до економічного світового співтовариства;
- глобальними структурними процесами в економіці;
- підвищення рівня забезпечення населення лікарськими засобами (ЛЗ); низькою соціально-економічною ефективністю використання ресурсів охорони здоров'я та фармацевтичного сектору.

Суттєвими факторами, що впливають на стандарти функціонування фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я, на стан доступності ЛЗ та охорони здоров'я у цілому є стан власного фармацевтичного промислового та науково-технічного потенціалу, системи фінансування охорони здоров'я, рівень культури (традицій).

У галузі охорони здоров'я існує низка проблем, які залишаються каменем спотикання на шляху розвитку системи охорони здоров'я у сучасних умовах, а саме:

- обмежений обсяг державного фінансування системи охорони здоров'я та переведення утримання закладів охорони здоров'я на місцеві бюджети, наповнення яких залишається неадекватним потребам;

- повільні темпи реформування системи охорони здоров'я, обумовлені відсутністю стандартизації та прозорості у сфері призначення та споживання ліків, що призводить до нераціонального їх

використання та поширенню поліпрагмазії;

– переведення вітчизняного виробництва ліків на повне самофінансування без будь-яких дотацій та пільг, що призвело до зростання цін на ліки і зниження фінансової доступності ліків для населення.

На сучасному етапі насиченого фармацевтичного ринку актуальним є економічна доступність ліків з доведеною ефективністю та якістю ЛЗ за світовими стандартами та створення системи регламентації застосування ліків в плані забезпечення ефективної фармакотерапії, яка обумовлюється такими напрямками:

– доступність якісних, ефективних та безпечних ЛЗ – основний фактор, який визначає доступність системи охорони здоров'я як в умовах стаціонару, так і на рівні первинної медико-санітарної допомоги;

– якість ліків – доведення належними методами їх ефективності, безпечності та стабільності цих властивостей під час виробництва, реалізації та застосування;

– формування менеджменту у фармацевтичному секторі, адекватного трансформації суспільства;

– поліпшення інформаційного забезпечення функціонування галузі та створення прозорої системи її функціонування;

– подальшого розвитку системи післяреєстраційного нагляду, зокрема фармаконагляду;

– створення системи раціонального використання ЛЗ та матеріальних ресурсів усіх рівнів шляхом впровадження формулярної системи;

– реформування науки та освіти, адекватної потребам галузі та сучасного стану суспільства.

Система забезпечення якості ЛЗ потребує державну регламентацію з питань:

– розробки ЛЗ, його випробування, державної реєстрації лікарського засобу, вимоги до виробництва, дотримання правил та умов зберігання лікарського засобу під час реалізації та застосування.

– Пріоритетними програмними завданнями щодо забезпечення якості ЛЗ, на нашу думку, є: 1. створення системи управління якістю всього циклу обігу ЛЗ шляхом впровадження вимог за міжнародними стандартами системи забезпечення якості продукції та послуг, відомих у світі під назвами належних практик; 2. створення умов для проведення акредитації установ та організацій, що проводять доклінічні дослідження і клінічні випробування ЛЗ; сертифікації підприємств, установ та організацій, що здійснюють виробництво та оптову реалізацію ЛЗ; атестація та акредитація лабораторій з контролю якості

ЛЗ; 3. приведення у відповідність із директивами ЄС нормативно-правових актів щодо державної реєстрації ЛЗ; 4. приєднання України до міжнародної системи співробітництва фармацевтичних інспекцій (PIC/S); 5. створення системи лабораторій з контролю якості ЛЗ та оснащення їх обладнанням за рахунок державного та місцевих бюджетів; 6. вдосконалення системи контролю за ввезенням ліків та їх якістю на державному рівні.

Щодо, безпеки ЛЗ слід: 1. удосконалити систему фармаконагляду шляхом залучення співробітників аптечної мережі до інформування про випадки побічних реакцій (ПР) при застосуванні ліків, що не пов'язані з невідповідною якістю ліків; 2. забезпечити впровадження моніторингу ефективності та безпеки ліків у стаціонарах закладів охорони здоров'я із залученням спеціалістів "клінічних-провізорів; 3. активізувати обмін інформацією про ПР та випадків відсутності ефективності та інших питань безпеки ліків між МОЗ та іншими регуляторними агентствами.

Раціональне використання ліків потребує створення умов для використання ЛЗ, коли пацієнти отримують ЛЗ відповідно до своїх клінічних потреб в дозах, які відповідають їх індивідуальним вимогам. Основним елементом при цьому є впровадження та розвиток формулярної системи – комплексу управлінських методик застосування раціональних, організаційно та економічно ефективних методів постачання і використання ЛЗ з метою забезпечення в конкретних умовах високої якості медичної допомоги і оптимального використання наявних ресурсів; інформаційно-економічної доктрини раціонального застосування ЛЗ.

Створення Формулярної системи в Україні передбачає взаємодію її складових на різних рівнях – державного формуляру ЛЗ (у форматі фармакотерапевтичного довідника), регіональних формулярів (у форматі переліку) та формулярів закладів охорони здоров'я.

Бюджетні кошти слід спрямовувати в першу чергу на розробку наукових принципів та підходів до створення ліків, зокрема: створення ліків наступного покоління (наприклад, з контрольованою фармакокінетикою, препаратів пролонгованої дії), посилити роль наукових профільних закладів у впровадженні пріоритетних фундаментальних і прикладних досліджень.

На базі Запорізького державного медичного університету на кафедрах фармацевтичного факультету та факультету післядипломної освіти розпочата робота за такими пріоритетними напрямками та програмними завданнями щодо формування системи підготовки фахівців:

- поетапне впровадження ступеневої підготовки фармацевтичних кадрів;
- впровадження системи оцінки, моніторингу та контролю якості

фармацевтичної освіти, яка полягає в послідовному здобутті академічних ступенів "бакалавр" і "магістр" з подальшим отриманням наукових ступенів;

– запровадження кредитно-модульної організації навчання з обліком трудомісткості навчальної роботи студентів на основі Європейської кредитно-трансферної системи (ECTS);

– розширення академічної мобільності, яка складається з істотного розширення мобільності студентів, викладацького та іншого персоналу для взаємного збагачення європейським досвідом;

– створення банку даних фахівців з фармації;

– розширення досліджень щодо визначення потреб у фахівцях певних спеціальностей та відкриття нових спеціальностей для забезпечення потреб фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я;

– вивчення ефективності та якості підготовки фахівців (заочна форма навчання, післядипломна освіта);

– забезпечення розвитку клінічного напрямку у системі підготовки провізорів загального профілю для підвищення якості медикаментозної терапії та проведення належної фармацевтичної опіки відповідно до вимог GPP;

– поетапне впровадження ступеневої підготовки фармацевтичних кадрів, а також систем забезпечення якості навчального процесу;

– підвищення ефективності та якості практичної підготовки фармацевта та провізора з питань аптечного виготовлення, промислового виробництва та контролю якості лікарських засобів як у процесі базової підготовки, так і післядипломної спеціалізації.

Література

1. Білоусов Ю. Б. Клінічна фармакологія і фармакотерапія / Ю. Б. Білоусов, В. С. Моїсєєв, В. К. Лєпахін. – М. : Універсум Паблішинг, 2000. – 541 с.

2. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова.–К.: МОРИОН, 2007.–240 с.

3. Фармацевтична опіка : практ. керівн. для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Чорних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. В. П. Чорних, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Золоті сторінки, 2002. – 264 с.

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №654 від 01.09.2009 р. «Про затвердження Плану заходів щодо покращання здійснення післяреєстраційного нагляду за безпекою та ефективністю лікарських засобів та моніторингу безпеки та ефективності лікарських

засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я».

5. Фармацевтический сектор: фармаконадзор за лекарственными препаратами для человека / Н.А. Ляпунов, Л.И. Ковтун, Е.П. Безуглая и др.; под ред. А.В. Стефанова и др. -К.: МОРИОН, 2003. - 216 с.

ВПЛИВ ЗБОРІВ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН НА ВИДІЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК

Бищенко В.В., Самура І.Б., Добра О.О., Матвійчук А.В.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

В теперішній час в нефрології широко використовуються лікарські рослини для лікування захворювань людини. Накопичений досвід народної та наукової медицини при тривалому лікуванні хронічних хвороб людини лікарськими рослинами характеризується ефективністю і високою безпечністю [3].

При лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) є профілактика та зниження серцево-судинних ускладнень. Зниження артеріального тиску у більшості пацієнтів потребує застосування комбінованої антигіпертензивної терапії, яка включає два та більше препаратів. Серед синтетичних діуретичних препаратів широко використовують етакринову кислоту, фуросемід, гіпотіазид та інші, які часто можуть оказувати небажану побічну дію (гіпокаліємію, головну біль, метаболічний ацидоз, гіперліпідемію, гіперглікемію, та інші які обмежують їх практичне застосування [5, 10].

Для лікування АГ застосовують комбіновану фармакотерапію: діуретик гідрохлортіазид и блокатори АТ₁ рецепторів до ангіотензину II (лорсартан, валсартан, ирбесартан) які впливають серцево-судинну систему та функцію нирок [11].

За останні роки експертами ВООЗ переглянуті рекомендації по лікуванню АГ. Фітотерапію застосовують при різних стадіях АГ, використовують лікарські рослини які проявляють гіпотензивну, сечогінну, заспокійливу дію. Регуляція внутрішньоклітинної та позаклітинної рідин організму відіграє важливу роль в житті людини. На протязі довгого часу існування медицини вівся пошук природних речовин, які покращують механізми регуляції водно-натрієвого балансу при патологічних станах діяльності нирок [4, 6].

Меншу кількість побічних реакцій викликають препарати рос-

линного походження, які використовують для збільшення виведення з організму із лишку клітинної та позаклітинної рідини тканинах и серозних порожнинах організму у хворого [3]. Препарати рослинного походження не викликають алергічних реакцій в порівнянні з синтетичними лікарськими препаратами [9].

Застосування рослинної сировини в складі зборів проявляє різноманітний вплив на фармакологічну корекцію діяльності нирок у людини. Раціонально складені состави рослинних зборів зменшують небажані побічні реакції від використання окремих рослин, потенціюють діуретичну дію, дають змогу їх застосовувати для лікування хвороб нирок і серцево-судинної системи [4, 6].

В зв'язку з цим важливим завданням є створення нових ефективних препаратів для покращення діяльності нирок та збільшення сечовиділення при патологічних станах. Пошук нових діуретичних засобів для фармакологічної корекції функції нирок є важливою проблемою фармакології [2, 9].

Метою даної роботи було вивчення діуретичної активності рослинних зборів з бруньками та листки берези повислої в дослідах на тваринах.

Робота виконана по програмі науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університеті по проблемі «Створення нових лікарських препаратів» (№ державної реєстрації 0198U007008).

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були 12 водних настоїв розроблених нами з різних комбінацій зборів лікарських рослин. До складу зборів входили 10 різновидностей лікарських рослин: бруньки та листки берези повислої, трава барвінка малого, трава хвоща польового, листки меліси лікарської, трава спориша звичайного, трава омели білої, плоди горобини чорноплодної, трава собачої кропиви п'ятилопатевої, квітки нагідків лікарських (табл.1). Настої з рослинних зборів приготувляли по методиці, описаній в державній фармакопеї. Дію на водний діурез рослинних зборів вивчали за методом Е.Б. Берхіна [1] на білих щурах лінії Вістар масою 160-180 г. Діуретичну дію досліджуваних настоїв порівнювали з гіпотіазидом та настоем з трави хвоща польового (1:10), які готували по загальноприйнятим методам. Настої вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду. При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились в стандартних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей [2].

Одержані результати були оброблені загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням програмного забезпечення "Windows-2000", електронних таблиць Excel [7].

Результати та їх обговорення. Результати проведених досліджень представлені в табл.1.

Таблиця 1.

Діуретична активність настоїв з рослинних зборів, хвоща польового і гіпотіазиду (n=7)

1. №№ зборів, препарати	Доза	Діурез через ...			
		2 години		4 години	
		в мл	В % до контр олю	в мл	В % до контролю
1	2,0 мл/кг	2,27 ± 0,18*	155,2	4,63 ± 0,26*	172,6
2	2,0 мл/кг	1,69 ± 0,16	115,8	3,57 ± 0,19	133,2
3	2,0 мл/кг	2,44 ± 0,21*	167,1	5,08 ± 0,27**	189,6
4	3,0 мл/кг	2,22 ± 0,14*	152,2	4,67 ± 0,22**	174,3
5	2,5 мл/кг	2,04 ± 0,19	139,7	4,18 ± 0,18**	156,0
Контр оль	-	1,46 ± 0,12	100	2,68 ± 0,21	100
6	2,5 мл/кг	1,72 ± 0,17	121,1	3,64 ± 0,23*	141,6
7	3,0 мл/кг	2,05 ± 0,22	144,6	4,16 ± 0,16**	161,8
8	2,0 мл/кг	2,14 ± 0,19	150,5	4,25 ± 0,24**	165,4
9	2,0 мл/кг	2,16 ± 0,25	151,9	4,18 ± 0,25*	162,7
10	2,5 мл/кг	2,03 ± 0,23	143,0	4,04 ± 0,32*	157,2
Контроль	-	1,42 ± 0,13	100	2,57 ± 0,17	100
11	3,0 мл/кг	2,02 ± 0,18	135,6	3,95 ± 0,19*	150,3
12	2,5 мл/кг	1,93 ± 0,17	129,4	3,84 ± 0,17*	146,0

Настій хвоща польового	3,0 мл/кг	2,26 ± 0,17*	151,7	3,99 ± 0,13**	151,7
Гіпотіазид	25 мг/кг	2,38 ± 0,21*	159,7	4,62 ± 0,16**	175,7
Контроль		1,49 ± 0,14	100	2,63 ± 0,18	100

Примітка: «*», «**» - достовірність результатів при $p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно в порівнянні з контрольною групою.

Приведені дані свідчать, що всі досліджувані настої з рослинних зборів мають діуретичну активність. Так під впливом настою із збору № 1, до складу якого входять бруньки та листки берези повислої, трава барвінка малого та трава хвоща польового викликають підвищення виділення сечі у тварин на 72,6%. При виключенні із складу збору трави хвоща польового (збір № 2) діуретичний ефект зменшився у два в порівнянні з настоем із збору № 1. Серед досліджених настоїв із рослинних зборів найбільш виражену діуретичну активність проявив настій із збору № 3, який за 4 години збільшив діурез у експериментальних тварин на 89,6% ($p < 0,05$). Заміна в зборі № 3 трави барвінка малого на квітки глода одноматочкового (збір № 4) призвело до зменшення діуретичної активності на 15,3% в порівнянні з настоем із збору № 3. При зменшенні в зборі № 5 кількості трави хвоща польового в 2,5 рази та включенні до складу трави барвінка малого та трави собачої кропиви п'ятилопатевої викликає у дослідних щурів підвищення діурезу на 56% в порівнянні з контролем. Заміна у зборі № 5 трави хвоща польового на квітки глода одноматочкового (збір № 6) привело до зниження (на 14,4%) діуретичної активності. При введенні до збору № 6, трави хвоща польового, замість бруньок та листків берези повислої і трави барвінка малого (збір № 7) сечогінна активність збільшилась на 20,2% в порівнянні із збором № 6. Заміна в зборі № 7 бруньок та листків берези повислої на траву барвінка малого (збір № 8) привела до підвищення видільної діяльності нирок у щурів на 65,4% в порівнянні з контролем.

Шестикомпонентний збір № 9 до складу якого були включені бруньки та листки берези повислої, трава барвінка малого, трава хвоща польового, трава спориша звичайного та трава собачої кропиви п'ятилопатевої викликав підвищення виділення кількості сечі на 62,5%. Заміна в зборі № 9 бруньок та листків берези повислої, квіток нагідків лікарських та трави спориша звичайного (збір № 10) викликало підвищення видільної функції нирок у щурів на 52,7% в порівнянні з контролем. Введення до збору № 11 листків меліси лікарської та трави барвінка малого (збір № 10) привело до збільшення діурезу на 51,3%.

Заміна трави хвоща польового, листків меліси лікарської, плодів горобини чорноплідної та трави собачої кропиви п'ятилопатевої (збір № 11) на траву спориша звичайного та траву омели білої (збір № 12) сприяла збільшенню діурезу на 46%. Включення до збору трави барвінка малого і викликає у щурів підвищення видільної функції нирок.

Сечогінну дію всіх вивчених рослинних зборів порівнювали з діуретичною активністю еталонних препаратів порівняння, в якості них були використані гіпотіазид і настій хвоща польового. Порівнюючи кількість виділеної сечі

можна відзначити, що збори № 1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10 перевищують діуретичну дію настою з хвоща польового на 20,9%, 37,9%, 22,6%, 4,3%, 10,1%, 13,7%, 11%, 5,5% ($p < 0,05$) відповідно, а збір № 3 перевищує діуретичну активність гіпотіазиду на 13,9% ($p < 0,05$).

Встановлено, що найкращою комбінацією є рослинний збір №3, до складу якого входять бруньки і листки берези повислої і трава хвоща польового.

Висновки

1. Діуретична активність рослинного збору №3 перевищує дію гіпотіазиду та настою з трави хвоща польового.

2. Відібраний збір № 3 є перспективним для подальшого вивчення механізмів діуретичної активності з метою впровадження в медичну практику сечогінних препаратів рослинного походження.

Література

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек //Хим. фарм. журн.- 1977.- Т.11, № 5.- С. 3-11.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Метод. Рекоменд. / За ред. О.В. Стефанова.-К.: Авіцена, 2001.-528 с.
3. Мазнев Н.И. Энциклопедия народной медицины. – М.: «Мартин», 2005. – 416 с.
4. Маркова А.В. Полная энциклопедия народной медицины / СПб.: Изд-во Эксмо, 2004. – 640 с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: РИА “Новая Волна”, 2008. – 1206 с.
6. Практическая фитотерапия / Т.А.Виноградова, Б.Н. Гажев, В.М. Виноградов, В.К. Мартынов // М.: “ОЛМА-ПРЕС”; Спб.: Издательский Дом “Нева”, “Валери СПД”, 2003.- 640 с.
7. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии.- М., 2000.-352 с.

8. Энциклопедия траволечения / А.Ю. Нестеровская, Т.Д. Рендюк, Л.Я.Спешилов и др. – М.: КРОН-ПРЕСС, 1999. – 736 с.
9. Searles R.V., Johnson M., Shikher V. Effects of ethacrynic acid on intraocular pressure of anesthetized rats // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1999. – Vol. 220, N 3. – P. 184-188.
10. [Sun NL](#), [Zhu JR](#), [Zhao Y](#). Combination antihypertensive therapy with valsartan and hydrochlorothiazide in Chinese patients with mild-to-moderate hypertension // Curr Med Res Opin. – 2008. – №29. – P.124-129.
11. [Schumacher H](#), [Mancia G](#). The safety profile of telmisartan as monotherapy or combined with hydrochlorothiazide: a retrospective analysis of 50 studies // Blood Press Suppl. 2008. – № 6. – P.32-40.

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ РОЗВИТКУ РИНКУ ГОМЕОПАТІЇ В УКРАЇНІ

Бушуєва І.В., Михайловська Ю.В., Білай І.М., Зарічна Т.П.,
Райкова Т.С., Демченко В.О., Стець Р.В., Пругло Є.С.,
Кандибей Н.В., Волошина В.О.

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя

Останніми роками через забруднення навколишнього середовища, продуктів харчування, застосування великої кількості лікарських засобів хімічної природи, які викликають масу побічних ефектів, в цілому світі росте популярність гомеопатії. Сьогодні, у зв'язку з проблемами в розробці концептуальних планів раціональної терапії багатьох захворювань, особливий інтерес лікарського співтовариства і пацієнтів викликають альтернативні методи лікування. Особливу популярність завойовує гомеопатія. Це ефективний і безпечний вид фармакотерапії, який відрізняється «м'якістю» дії на організм, можливістю призначення динамізованих медикаментів різним категоріям пацієнтів (дітям, літнім людям, вагітним жінкам) для лікування різних захворювань.

Результати та їх обговорення. В нашій країні також все частіше перевага надається природним лікарським засобам, до яких і відносяться гомеопатичні препарати. Згідно наказу МОЗ від 26.08.2005 року №426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення», гомеопатичний лікарський препарат - будь-який лікарський препарат, виготовлений із продуктів, субстанцій або складових, які називаються гомеопатичною сировиною, відповідно до процедури виготовлення гомеопатичного препарату, описаної в Державній фармакопеї України

або Європейській фармакопеї, або в разі відсутності такого опису - у Німецькій гомеопатичній фармакопеї (GHP), Гомеопатичній фармакопеї США (HPUS), Британській гомеопатичній фармакопеї (BNP), Гомеопатичній фармакопеї Швабе.

Сьогодні гомеопатичний метод став повноцінним варіантом вибору профілактики і лікування гострих і хронічних хвороб, він застосовується разом з алопатією і іншими методами лікування. Про це переконливо свідчать цифри - більше 70% лікарів Німеччини і більше 60% лікарів Великобританії використовують гомеопатичні засоби. В Україні також швидко росте кількість таких лікарів. Згідно з проведеними дослідженнями, 16% фахівців народної і нетрадиційної медицини використовують гомеопатію. Крім того, сьогодні в багатьох поліклініках є лікар-гомеопат, який, як правило, працює на посаді терапевта або педіатра. Тому, згідно приблизним підрахункам, в Україні працює близько 2000 лікарів-гомеопатів. Гомеопатії більше 200 років, але дорога до суспільного визнання була непростю. Тільки на початку 20-го століття, в 1925 році, за ініціативою лікарів різних країн, зокрема доктора Л. Бразоля з Санкт-Петербурга, була створена Міжнародна медична гомеопатична ліга. Сьогодні в її складі більше 50 країн. У 1996 році на 2-х Ганемановських читаннях більше 100 лікарів України заявили про своє бажання вступити в лігу, і наступного року під час роботи 52-го конгресу Україна стала її повноправним членом. Після багатьох років забуття гомеопатія в Україні отримала державне визнання. Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби», до них віднесені тепер і гомеопатичні ліки. З 1995 року останні проходять державну реєстрацію, що дозволило легалізувати як вітчизняні, так і закордонні високоякісні гомеопатичні засоби, що дало їм дорогу в життя. З цією метою розроблені нормативні документи, які враховують особливості їх виготовлення і застосування. В Постанові Кабінету Міністрів України від 25 липня 2003 року №1162 «Про затвердження Державної програми забезпечення населення лікарськими засобами на 2004-2010 роки» зазначено, що гомеопатичні препарати в обсязі зареєстрованих найменувань препаратів, становлять 1,44%. Проте, деякі питання реєстрації гомеопатичних ліків ще потребують свого рішення.

За рішенням Кабінету Міністрів України, для застосування цих і інших нетрадиційних методів в практичній охороні здоров'я створений Комітет з народної і нетрадиційної медицини. Його головне завдання - створення і контроль за відповідністю нормативних актів, а також захист інтересів лікарів, які працюють в цій області, зокрема лікарів-гомеопатів. Значна роль в розвитку гомеопатії сьогодні належить Українській асоціації народної медицини і Медичному інституту УАНМ, в яких з 1992 року викладається систематичний курс цієї

дисципліни для лікарів і студентів [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Сьогодні в Україні розвивається наукова робота в галузі гомео-патії. Дослідження ефективності гомеопатичних засобів проводять інститути ортопедії і травматології, отоларингології та ін. Але проблемою сьогодення залишається те, що фундаментальні наукові дослідження під егідою держави зараз, на жаль, не проводяться. Слід зазначити, що наукових даних на користь гомеопатії існує багато. Наприклад, відомо, що найбільш ефективною гомеопатія є в дерматології, при захворюваннях опорно-рухового апарату, розладах нервової системи, при новоутвореннях, захворюваннях органів дихання, при атеросклерозах, в педіатричній практиці тощо. Дуже ефективно виліковуються такі захворювання, як екзема, артрит, астма, псоріаз і ін.

Коефіцієнт корисної дії (ККД) фармакологічних препаратів балансує в межах 10-11%. При цьому правильна діагностика в терапії складає 60-70%, в педіатрії – до 50%. Гомеопатія ж при правильному виборі препарату дає ККД до 100%, що дозволяє при гострих захворюваннях виліковувати хворого, а при хронічних - забезпечувати ремісію.

Сьогодні в аптеках з'явилося багато імпорتنих гомеопатичних препаратів. В основному це - комплексні препарати, тобто ті, що мають в своєму складі декілька різних компонентів. На жаль, зареєстрованих вітчизняних гомеопатичних комплексів налічується дуже мало. Не можна не враховувати і того, що у зарубіжних, переважно, німецьких, препаратів своя технологія і свої принципи застосування, які знаходяться поза зоною конкуренції. Якщо в цілому говорити про якість, то, зрозуміло, що у вітчизняних препаратів вона не є кращою. По-перше, на сьогоднішній час немає жодного промислового виробництва гомеопатичних препаратів - всі вони виготовляються тільки в аптеках. По-друге, не завжди забезпечується технологія їх виготовлення. При виготовленні гомеопатичних препаратів є один етап, який завжди проводиться вручну, - це динамізація (струшування) препарату. Навіть на ведучих німецьких заводах цього етапу дотримуються. В Україні ж процес динамізації в аптеках здійснюється в основному за допомогою насосів, що є недопустимим. У більшості країн Західної Європи (Німеччина, Франція, Англія, Швейцарія) гомеопатичні препарати виготовляють-ся на сучасних фармацевтичних заводах, які відповідають вимогам GMP (рис.1; рис.2). У деяких інших країнах вони виготовляються як в аптеках, так і на заводах (Австрія, Греція). Вітчизняна номенклатура включає близько 600 монопрепаратів і 18 комплексів, які зареєстровані у Фармакологічному комітеті України.

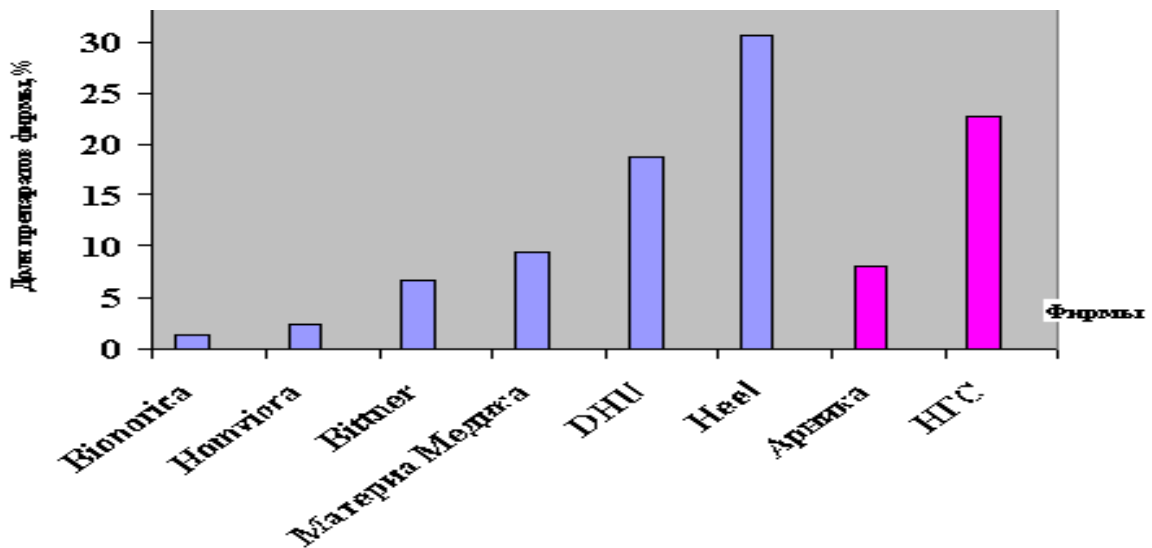


Рис. 1. Аналіз гомеопатичних препаратів за фірмами-виробниками (джерело інформації: джерело інформації: Исследование украинского фармацевтического рынка гомеопатических лекарственных средств, О.Ю. Сергеева, С.В. Хименко, Украина, г. Харьков).

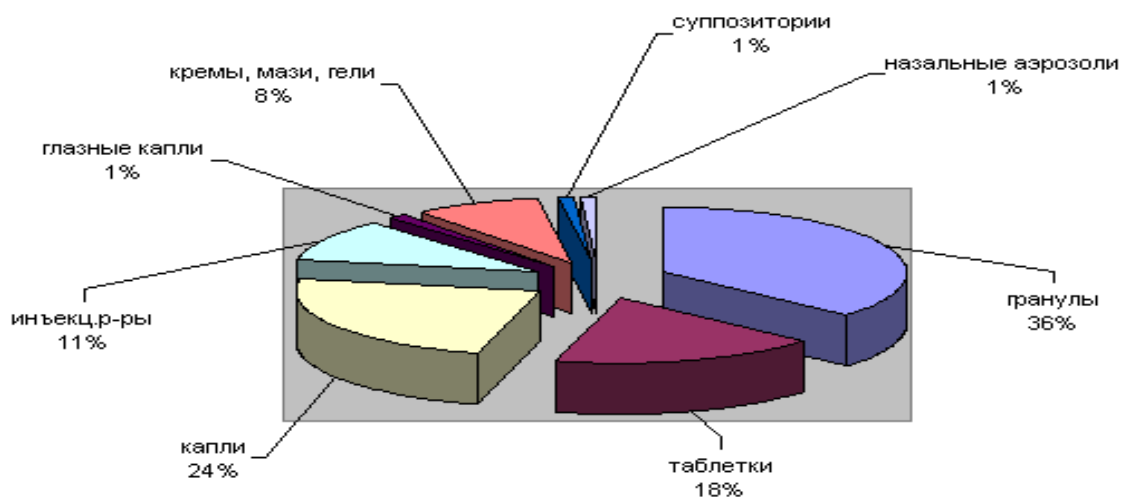


Рис. 2. Співвідношення лікарських форм гомеопатичних препаратів, зареєстрованих в Україні (джерело інформації: Исследование украинского фармацевтического рынка гомеопатических лекарственных средств, О.Ю. Сергеева, С.В. Хименко, Украина, г. Харьков)

Висновки

Проблема легалізації гомеопатії все ще залишається невирішеною. Гомеопатія до теперішнього часу не є визнаною в країні як офіційний напрям. Існує ухвала Кабінету Міністрів України, яка забороняє бюджетним лікарням, поліклінікам і іншим державним медичним установам купувати гомеопатичні препарати коштом держави.

Аналізуючи результати клінічних досліджень, можна з упевненістю укласти, що гомеопатичні препарати - ефективні і безпечні динамізовані лікарські засоби, а гомеопатичний метод терапії - шлях до вирішення проблеми побічної дії ліків і раціональної фармакотерапії.

Література

1. Башмакова Н. В. Альтернативные методы глазами соотечественников / Н. В. Башмакова, Е. В. Башмакова, Н. Н. Бедрань, М. В. Юдина // Укр. гомеопат. щорічник. – 2002.— Т. V. – С. 95 - 98.
2. Давыденков В. В., Патудин А. В. Из истории ветеринарной гомеопатии // Тез. докл. XIII Московской международной гомеопатической конференции «Развитие гомеопатического метода в современной медицине». Москва. - 24-25 января 2009 г. – С. 98.
3. Іванів А.П. Перспективы создания и утверждения национальной номенклатуры динамизированных (гомеопатических) лекарственных средств на Украине // Провизор. - 2001. – № 11. – С. 12 - 13.
4. Кейн С. Гомеопатическая фармация: введение и руководство / С. Кейн. - М. : ГМ, 2002. – 256 с.
5. *Костенникова З.П.* Введение в гомеопатическую фармацию / *Костенникова З.П., Акашкина Л. В., Островский А. З.* — М. : Симилия, 2003. — 208 с.
6. Костинская Н.Е. Проблемы гармонизации рынка гомеопатических средств в странах Европы // Провизор. – 2001. - №21. – С.14-16.
7. Мощич О.П. Гомеопатичні лікарські засоби, їх офіційний статус у світі та в Україні, стан виробництва та реалізації // Український гомеопатичний щорічник. – Том V (2002). – С.163-173.
8. Фатак С.Р. Краткий реперторий и Materia Medica гомеопатических лекарств / С.Р. Фатак – Новосибирск, 2000. – 864 с.

ПОДДЕРЖАНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПЕРФУЗИОННОГО ДАВЛЕНИЯ В КОМПЛЕКСЕ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Голдовский Б.М., Петрушевская М.В., Сериков К.В.,
Поталов С.А., Воротынцев С.И.

Запорожская медицинская академия последипломного образования

Острые нарушениям мозгового кровообращения (ОНМК) остаются

важной проблемой, которая обуславливает высокую летальность и инвалидизацию больных – только 15-20% больных перенесших инсульт головного мозга (ГМ) не утрачивают своей трудоспособности [1].

В настоящее время существует несколько рекомендаций по оказанию неотложной медицинской помощи (НМП) и проведению интенсивной терапии (ИТ) больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Наиболее распространенными являются рекомендации по раннему лечению ишемического инсульта у взрослых согласно Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсульта (AHA-ASA, 2007), исходя из которых пациентам с подозрением на инсульт ГМ в условиях догоспитального этапа (ДЭ) рекомендуется [3]:

- Работать по протоколу “ABC”
- Проводить постоянный кардиальный мониторинг
- Обеспечить внутривенный доступ
- Оксигенотерапия при сатурации кислорода менее 92%
- Исключить гипогликемию
- Исключить пероральное введения лекарств и пищи
- Предупредить приёмное отделение о больном с ОНМК
- Срочно доставить больного в ближайшее учреждение, способное лечить острый инсульт ГМ.

При этом не рекомендуется:

- Вводить жидкость содержащую декстрозу пациентам без гипогликемии
- Производить избыточную внутривенную инфузионную нагрузку
- Чрезмерно снижать систолическое (АД сист.) и диастолическое (АД диаст.) артериальное давление.

Материалы и методы.

Под нашим наблюдением находилось 12 больных с ОНМК в возрасте 62-73 года. Средний возраст составил 67,5 лет. Из них 5 мужчин (41,5%) и 7 женщин (58,5%).

В нашей практике мы используем протокол интенсивной терапии ишемического инсульта на догоспитальном этапе по Усенко Л.В., Мальцеву Л.А., Цареву А.В., Черненко В.Г., 2004 [2], который состоит из следующего алгоритма:

1. Постановка диагноза (типичная клиника), отметка времени начала развития инсульта
2. Оценка витальных функций (дыхательные пути, дыхание, гемодинамика)
3. Обеспечение адекватного газообмена
4. Обеспечение периферического венозного доступа с умеренной

- инфузионной терапией
5. Оценка неврологического статуса по шкале ком Глазго
 6. Антиагрегантная терапия
 7. Первичная нейропротекция
 8. Коррекция гипотензии/гипертензии
 9. Ранняя госпитализация в инсультное отделение.

Результаты и их обсуждение.

Постановка диагноза – производится согласно данным анамнеза и клинической картины.

Оценка витальных функций – первичный осмотр согласно алгоритму “АВС”:

A (airways) – восстановление проходимости дыхательных путей

B (breathing) – вспомогательная вентиляция легких;

C (circulation) – восстановление кровообращения;

Обеспечение адекватного газообмена – в зависимости от уровня насыщения кислородом артериальной крови (SaO_2) при проведении пульсоксиметрии, решается дальнейшая тактика проведения респираторной поддержки:

- при $\text{SaO}_2 < 94\%$ необходимо проведение ингаляции кислорода через лицевую маску или носовой катетер
- при гипоксемии ($\text{SaO}_2 < 90\%$) на фоне проводимой оксигенотерапии, уровне сознания по ШКГ < 8 баллов, тахипноэ > 30 в минуту, брадипноэ < 10 в минуту, частоте сердечных сокращений (ЧСС) < 60 или > 130 в минуту – необходима интубация и проведение ИВЛ по показаниям.

Инфузионная терапия – с целью адекватного “венозного” доступа производилась катетеризация периферической (при необходимости центральной) вены с дальнейшей умеренной инфузионной терапией 0,9% раствором натрия хлорида.

Антиагрегантная терапия – аспирин использовали в дозе 100-300 мг/сут per os, в первые 24-48 часов с момента развития инсульта.

По результатам рандомизированных мультицентровых исследований аспирин снижает смертность и частоту повторного инсульта минимально, но статистически значимо [4].

Первичная церебропротекция – сульфат магния вводили в дозе 7-10 мг/кг из расчета по магнию (в среднем 10-15 мл 25% раствора), в/в.

Сульфат магния является одним из нейропротекторных препаратов, который ослабляет развитие начальных звеньев поражающего нейроны глутаматного каскада [5].

Коррекция гипотензии - для коррекции гипотензивных нарушений использовали вазопрессоры, а именно дофамин (200 мг препарата в 200 мл 0,9% NaCl или 5% глюкозы), вводили в/в капельно медленно, под

контролем АД.

- 2-5 мкг/кг/мин – расширяет мезентериальные и почечные сосуды без увеличения ЧСС и АД
- 5-10 мкг/кг/мин – выраженный инотропный эффект, мягкая вазодилатация вследствие стимуляции β_2 -адренорецепторов либо умеренная тахикардия
- 10-20 мкг/кг/мин – дальнейшее усиление инотропного эффекта, выраженная тахикардия
- более 20 мкг/кг/мин – резкая тахикардия, сосудистый спазм вследствие стимуляции α_1 -адренорецепторов и ухудшение перфузии тканей

Коррекция гипертензии - неотложная антигипертензивная терапия не проводилась, за исключением случаев чрезвычайно высоких значений АД >220/120 мм рт. ст. (см. табл. 1).

Таблица 1. Предлагаемая схема антигипертензивного лечения при остром ишемическом инсульте (модификация Brott and Ringleb, 1994).

Параметры гемодинамики	Медикаментозная коррекция
АД сист. 180-220 мм рт. ст. и/или АД диаст. 105-140 мм рт. ст.	Не лечить
АД сист. более 220 мм рт. ст. и/или АД диаст. более 120 мм рт. ст. (при повторных измерениях)	<ul style="list-style-type: none">• Лакардия (лабеталол) 10-20 мг в/в струйно в течении 1-2 мин. Можно повторять введение каждые 10 мин. Суточная доза 200 мг. или в/в капельно 50-200 мг/сут в 200 мл 0.9% р-ра NaCl или 5% глюкозе.• Никардипин 5 мг/час в/в капельно в качестве начальной дозы, затем в зависимости от эффекта, титруя, повышают дозу до 2,5 мг/час каждые 5 минут до максимальной дозы 15 мг/час.• Клонидин 0,15-0,3 мг, в/в.• Каптоприл 6,25-12,5 мг, per os.• Натрия нитропруссид в/в капельно 0,5 мкг/кг/мин.• Нитроглицерин 5 мг в/в, затем 1-4 мг/час, в/в.
АД диаст. более 140 мм рт.ст.	

Церебральное перфузионное давление - кровоток в сосудах головного мозга в норме определяется церебральным перфузионным давлением (ЦПД), которое соответствует среднему системному артериальному давлению в сосудах основания мозга. Этот показатель широко используется с целью определения перфузии головного мозга.

При снижении ЦПД происходит компенсаторная вазодилатация артерий и артериол, что обеспечивает поддержание мозгового кровообращения на оптимальном уровне. По мнению ряда авторов, ЦПД в норме составляет 70-100 мм рт. ст., при его снижении до 50 мм рт. ст. возникают метаболические признаки ишемии головного мозга.

ЦПД рассчитывали, как разницу между средним АД (САД) и внутривнутричерепным давлением (ВЧД):

$ЦПД = САД - ВЧД$, мм рт. ст., где:

- при оценке сознания по шкале ком Глазго (ШКГ) в 13-15 баллов, ВЧД составляет 15 мм рт. ст.
- 12-9 баллов = 20 мм рт. ст.
- менее 8 баллов = 30 мм рт. ст.

Исходя, из этого мы производили целевую коррекцию значений САД, с целью поддержания адекватного мозгового кровотока у пациентов с ОНМК.

$САД = ЦПД + ВЧД$, мм рт. ст., где:

$САД = 70$ (нижняя граница нормы ЦПД) + 15 = 85 мм рт. ст. – у пациентов в сознании или заторможенностью (ШКГ 13-15 баллов)

$САД = 70 + 20 = 90$ мм рт. ст. – у больных в сопоре (ШКГ 12-9 баллов)

$САД = 70 + 30$ мм рт. ст. = 100 мм рт. ст. – у больных в коме (ШКГ менее 8 баллов).

Выводы.

Мониторинг и поддержание нормальных значений ЦПД позволяет снизить риск развития ишемии головного мозга во время оказания неотложной медицинской помощи, путем целевой коррекции нарушений гемодинамики (гипотензии/гипертензии).

Литература.

1. Зозуля І.С., Боброва В.І., Сич Н.С. Застосування корвітіну в гострому періоді мозкового інсульту// Сучасні аспекти інтенсивної терапії невідкладних станів (Матеріали) – Запоріжжя. – 2010. – С. 46-47

2. Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Царев А.В., Черненко В.Г. Ишемический инсульт глазами анестезиолога (Современные подходы к интенсивной терапии) – Днепрпетровск, 2004. – 137 с.

3. Рекомендации по раннему лечению ишемического инсульта у взрослых, 2007 (Рекомендации Американской ассоциации

сердца/Американской ассоциации инсульта – АНА/ASA) //Практична ангіологія. – № 1/1. – 2008. – С.46-56.

4. Adams H.P., Adams K.J., Brotl T. et al. American Stroke Association (ASA) Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke // Stroke, 2003, 29: 1056-1083.

5. Muir K.W., Lees K.R. Dose optimization of intravenous magnesium sulfates after acute stroke // Stroke, 1998, 29: 918-923.

СКОРАЯ ПОМОЩЬ В СИСТЕМЕ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

Голдовский Б.М., Поталов С.А.

Запорожская медицинская академия последипломного образования

Основы законодательства Украины о здравоохранении определяют правовые, организационные, экономические и социальные принципы здравоохранения в Украине, регулируют общественные отношения в этой отрасли с целью обеспечения гармоничного развития физических и духовных сил, высокой работоспособности и долголетней активной жизни граждан, устранения факторов, которые вредно влияют на их здоровье, предупреждение и снижение заболеваемости, инвалидности и смертности, улучшения наследственности.

Государственные, общественные или другие органы, обязаны обеспечить приоритетность здравоохранения в собственной деятельности, не нанося вреда здоровью населению в пределах своей компетенции оказывать помощь больным, инвалидам и потерпевшим от несчастных случаев, способствовать работникам органов и заведений здравоохранения в их деятельности.

Поскольку три интегральных показателя состояния здоровья населения - смертность, рождаемость и продолжительность жизни – являются все таки низкими в Украине в сравнении с другими странами СНГ. В среднем рядовой гражданин Украины не доживает 10-15 лет своей жизни. Причем смертность наивысшая среди мужчин работоспособного возраста и составляет около 28% от показателя общей смертности.

Доказано, что качественно основные причины смертности в упомянутом контингенте населения подобные к общеевропейским: сердечно-сосудистые, катастрофы, травматизм на производстве и в быту, дорожно-транспортные происшествия, суициды. Но количественно в Украине они значительно преобладают.

Анализ показывает, что большинство случаев смерти по экзогенным причинам объясняются вредными привычками - алкоголизмом (25%), курение (47%), хроническими стрессогенными

условиями жизнедеятельности (25%).

При современных условиях каждый человек может очутиться в ситуации, когда его здоровью и жизни угрожают проявления определенных рисков. Сначала, в основном, были риски естественного характера: риски влияния таких событий, как землетрясение, наводнение, пожар, жара, чрезвычайный мороз, голод и др.. С развитием цивилизации и появлением техники распространились риски, предопределенные деятельностью человека : технологического или социального характера: транспортные приключения, отравление токсичными веществами при авариях на химических производствах, радиационная угроза, проявления терроризма и др. Статистика свидетельствует, что частота рисков естественного характера и негативные последствия от них с развитием человечества растут за законами прогрессии, и в последнем веке их значительно опережают темпы роста и негативные последствия антропогенных рисков. Помощь пострадавшему в настоящее время всегда будет оказана соответствующей системой предоставления ЭМП, после того, как будет вызов, по номеру 103.

Если пострадавших значительное количество людей и для обеспечения необходимых экстраординарных мер, которые выходят за пределы действия скорой медицинской помощи в повседневных условиях, такая ситуация является чрезвычайной уже для органов здравоохранения и органов местного самоуправления соответствующей территории или государства в целом. Как отрасль здравоохранения ЭМ отображает все достижения и недостатки существующей системы здравоохранения и, в конечном виде, уровень социальной защищенности населения, уровень его благосостояния, уровень экономического благополучия государства.

Обеспечение гарантированного уровня и объема бесплатной медицинской помощи населению Украины является одним из важнейших заданий, которые стоят перед отечественным здравоохранением и государством в целом.

В условиях экономического кризиса и невозможности необходимого бюджетного финансирования всех направлений отрасли здравоохранения право на бесплатное медицинское обслуживание при состояниях, которые составляют угрозу жизни или здоровью гражданина и вызванные внезапными заболеваниями, несчастными случаями, травмами и отравлениями, реализуется через систему скорой медицинской помощи.

Перед действующей сегодня системой предоставления скорой медицинской помощи растут потребности, особенно в случаях возникновения чрезвычайных ситуаций. Прежде всего, это вызвано

недостаточной ее эффективностью на фоне сокращения количества автотранспорта и связанным с этим снижением количества бригад СМП и обеспечение ими население.

На протяжении длительного времени недостаточное внимание органов управления уделялось проблеме обеспеченности скорой медицинской помощи автотранспортом. На конец 90-х годов автомобили марок «РАФ» и «УАЗ», которые составляли 83,5% парка санитарных автомобилей, имели процент амортизации около 80. Эта ситуация приводила до невозможности своевременного прибытия к месту вызова.

Кроме того, в работе СМП имели место недостатки технологического и организационного характера. Да, в структуре выполненных выездов, например в 2000 году, удельный вес составили необоснованные вызовы (20,8%), связанные в большинстве случаев с - предоставлением медицинской помощи больным в состояниях, которые не угрожали жизни, что без неотложной надобности увеличивают нагрузки и финансовые расходы.

Ухудшение состояния здоровья население Украины, связанная с условиями жизнь, труды и состоянием окружающей среды, приводит к увеличению потребности населения в скорой медицинской помощи, и, прежде всего на догоспитальном этапе. Подтверждением этому является тот факт, что смертность от несчастных случаев, отравлений и травм занимает третье место после болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований и составила в 1999 году 142,7, а в 2000 году - 148,7 случаев на 100 тыс. населения (в мире 97,0 на 100 тыс. населения). В то же время среди работоспособного населения несчастные случаи, отравления и травмы остаются наиболее частой причиной общей смертности, что также нужно учитывать при организации экстренной медицинской помощи как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах. Не отвечает современным условиям правовая и законодательная база службы. Все перечисленные обстоятельства позволяют прийти к выводам, что проблема усовершенствования и обеспечения эффективности работы для предоставления ЭМП, является актуальной проблемой здравоохранения.

Предоставление ЭМП, является системой общегосударственных мероприятий, которые реализуются центральными и местными органами исполнительной власти. Физико-географическое положение Украины, наличие большого количества опасных объектов, искусственных водоемов, атомных электростанций, широко разветвленной сети продуктопроводов, децентрализация управления и финансирования создают предпосылки для возникновения чрезвычайных ситуаций.

За период 2000-2009 годы в Украине зарегистрировано свыше трех тысяч чрезвычайных ситуаций в результате которых пострадало 16,7 тыс. лиц.

В результате несчастных случаев в последние годы в нашем государстве ежегодно погибает почти 60 тыс. человек, а около 2 миллионов человек получают травмы. Во время ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций, когда необходимо оказать медицинскую помощь одновременно большому количеству пострадавших, возникают проблемы, связанные с недостатком медицинских работников и не только мед.персонала СМП, а и других подразделений подготовленных для предоставления экстренной помощи пострадавшим.

Рассмотрим основы организации и предоставления экстренной медицинской помощи, которая также определяется сроками «первая помощь», «неотложная медицинская помощь». Обсудим вопрос организации помощи, в каком объеме, кому и когда она должна быть предоставлена в соответствии с украинским законодательством, определение срока «неотложная медицинская помощь», организация системы неотложной медицинской помощи на этапе к внедрению в практическое здравоохранение врачей семейной медицины, врачей медицины неотложных состояний предложения относительно усовершенствования эффективности первой медицинской помощи.

Одно из отраслевых мероприятий в ее реализации должно предусматривать развитие первичной медико-санитарной помощи на принципах семейной медицины, что изменит организацию предоставления неотложной медицинской помощи (НМП) но нельзя отбрасывать врачебную общепрофильную и специализированную службу СМП

Прежде всего попробуем разобраться в значении сроков неотложная медицинская помощь (НМП), скорая медицинская помощь (СМП), экстренная медицинская помощь (ЭМП), которые достаточно часто свободно употребляются в разном значении в литературе, в том числе научной, медицинской и в документах. Ошибочно считать, что они значат разные виды медицинской помощи. НМП - это мероприятия, которые осуществляются в срочном порядке за короткий отрезок времени с целью предотвращения смерти или серьезных осложнений в здоровье человека. Основным требованием, при ее предоставлении, является своевременность проведения медицинских мероприятий, направленных на возобновление и поддержку жизненно важных функций организма. (специализированная служба).

Есть другие определения срока НМП, это помощь пострадавшим (больным), которую в критическом для жизни или здоровья подают

соответственно подготовленные (наученные, специализированная служба) лица, которые имеют соответствующую квалификацию из медицины, и которые, в соответствии с данной квалификацией, несут юридическую ответственность за свои действия или бездеятельность.

Статья 37 «Основ законодательства Украины об охране здоровья» и некоторые другие Законы Украины определяют, кто и в каких случаях должно оказывать медицинскую помощь в безотлагательных и экстремальных ситуациях.

Медицинские работники обязаны оказывать первую неотложную помощь при несчастных случаях и острых заболеваниях. Медицинская помощь обеспечивается службой СМП или ближайшими лечебно-профилактическими заведениями независимо от ведомственной подчиненности и форм собственности с последующим возмещением расходов.

Следовательно, если все должны предоставлять НМП при необходимости, то СМП на ней специализируется, в этом ее основная функция в системе здравоохранения. Для предоставления НМП она располагает диспетчерской по приему вызовов, оснащенные автомобили, подготовленный (наученный и экипированный) с соответствующей медицинской квалификацией персонал, который можно быстро направить на место вызова.

Поликлинике организовать оказание НМП тяжелее. Участковые врачи, как отмечали в советское время, не готовы к представлению экстренной (безотлагательной) медицинской помощи (не вооруженные всем необходимым, не владеют мероприятиями реанимации и т. п.).

Попытку создания в поликлинических отделениях НМП, было отвергнуто МОЗ в 1968 году, считалось, что наличие рядом со станциями СМП отделений НМП приводит к распылению сил и средств, утрудняет обращение населения за медицинской помощью и своевременного ее получения.

Но настоящее время вносит свои коррективы, мы считаем что такая служба необходима при всех медицинских учреждениях.

От разъединения оперативного реагирования на вызовы проигрывает больной, который теряет возможность получить необходимую медицинскую помощь в полном объеме, часто невозможно даже опытному диспетчеру «103» разобраться в остроте ситуации, по поводу которой обращаются за медицинской помощью» безошибочно решить кого направлять для ее предоставления - одного медработника или бригаду СМП.

В 1988 году с целью улучшения работы станций (отделений) СМП и повышение ответственности территориальных поликлиник за предоставление медицинской помощи населению, что за ним

закреплено, было предложено создавать в поликлиниках пункты (отделение) медицинской помощи на дома взрослому и детскому населению. их штаты должны были формироваться за счет врачебных должностей станций (отделений) СМП из расчета 1,5 вызовы на 1 терапевта или педиатра через час. Врачи должны были проходить подготовку по предоставлению экстренной медицинской помощи при неотложных состояниях, ни в одном приказе в советское время не ставилось задание создавать пункты (отделение) НМП. Впервые оно было поставлено в 1996 году в приказе МОЗ Украины.

Существенная роль в структуре ПМСП останется за СМП, и нужно четко определиться - кто в этой структуре и в каких случаях будет предоставлять НМП.

Семейный врач должен жить и работать в жилом доме, жителей которого он обслуживает, в крайнем случае в пределах пешеходной доступности к населению и предоставлять НМП не только при обострении хронической болезни, но и при возникновении острых состояний, травмах и отравлениях, вызывая при необходимости СМП себе на помощь и последующей госпитализации пациента.

Необходимость организации пунктов (отделений) НМП с целью разгрузки СМП от несвойственной для нее работы со временем отпадет сама по себе. Как показывает практика «на территориях, где работают семейные врачи, отмечается сокращение посещений «узких» специалистов и уменьшения вызовов СМП на 28%.

Наше виденье роли СМП в предоставлении НМП. Это система отделений и юридически самостоятельных медицинских заведений, основным заданием (функцией) которых является предоставление бесплатной НМП пострадавшим при несчастных случаях и чрезвычайных ситуациях, состояниях, которые угрожают жизни, которые возникли внезапно или в результате обострения хронического заболевания, а также субъектов, которые обеспечивают ее деятельность.

СМП предоставляет НМП человеку, который находится в грозной жизни состоянии, в объеме достаточном для начала ее безопасной транспортировки к лечебному заведению не ставя даже первичного диагноза. Беспрекословно, она может выезжать также и при обострении хронического заболевания человека, но если это произошло на работе и в общественных местах. К дому же едет, в основном, за вызовом медицинского работника, который обязан дожидаться прибытия бригады и нести ответственность за обоснованность ее выезда. Вообще же бригада не должна, как правило, выезжать по несколько раз подряд к одному и тому же человеку за короткий отрезок времени.

При оснастке СМП современными телекоммуникационными средствами, которые позволят при необходимости передать теле-

метрические данные о состоянии пациента и получить консультацию от специалиста, можно перейти к предоставлению НМП, руководствуясь утвержденными протоколами, не только врачами, но и фельдшерами.

Врачи НМП не должны доделывать того, что не успели сделать участковые врачи.

Ввести норматив времени на обслуживание вызова с учетом 10 минут приезда на место вызова. Рассчитывать количество бригад не на 10 тыс. населения, а организовывать количество бригад, учитывая почасовое количество вызовов. Это повысит интенсивность работы бригады и возможно вынудит ограничить, в зависимости от работоспособности на протяжении изменения, времена работы персонала.

Экстренная, скорая, неотложная медицинская помощь - синонимы, и предоставляется в зависимости от ситуации: СМП, функциональной единицей поликлиники и другими субъектами, на которых положено согласно законодательства и соответственно служебными инструкциями.

Служба скорой медицинской помощи - система отделений и медицинских заведений, специализируются на представлении бесплатной неотложной медицинской помощи пострадавшим при несчастных случаях, чрезвычайных ситуациях и состояниях, которые угрожают жизни человека в предусмотренном порядке.

Поликлиника оказывает плановую медицинскую помощь, ее главная функциональная единица семейный врач - должен предоставлять НМП при ухудшении состояния человека (в основном при заострении хронической болезни). Медицинские работники обязаны оказывать первую неотложную помощь при несчастных случаях и острых заболеваниях. Медицинская помощь обеспечивается службой скорой медицинской помощи или ближайшими лечебно-профилактическими заведениями независимо от ведомственной подчиненности и форм собственности.

В случае угрозы жизни больного медицинские работники и другие граждане имеют право использовать любое имеющееся транспортное средство для проезда к месту пребывания больного с целью представления неотложной помощи или транспортировки его в ближайшее лечебно-профилактическое заведение.

Врач обязан объяснить пациенту в доступной форме состояние его здоровья, цель предложенных исследований и лечебных мероприятий, прогноз возможного развития заболевания, в том числе наличия риска для жизни и здоровья.

Благополучие людей непосредственно зависит от их здоровья. Уровень здоровья человека определяет ее роль в жизни и развитии

общества. Украина как социально ориентированная государство признает обеспечение надлежащих качеств жизни граждан, в том числе высокого уровня здоровья, приоритетом своей политики.

Формирование национальной политики в здравоохранении основывается на принципах справедливости, участия в деятельности из здравоохранения государства отдельных граждан, учреждений, организаций и секторов общества и равенства прав, обязанностей и одинаковой ответственности всех за состояние здоровья.

Катастрофы и человек - это противостояние длится всю историю человечества и в ближайшем будущем устранить его не удастся.

Запорожье - высокоразвитый индустриальный город. В связи с его высоким уровнем развития всех отраслей промышленного производства, значительным ростом транспортных средств и интенсивности дорожного движения, изменением экологических факторов постоянно увеличивается число тяжелых травм и патологических состояний, нуждающихся в экстренных лечебных мероприятиях.

Установлено, что существует прямая зависимость следствий тяжелых травм и безотлагательных болезненных состояний от времени прибытия врача до пострадавших и больных, качеств и объема сделанной им медицинской помощи, грамотной транспортировки в стационар с продолжением лечения в дороге.

Вообще, бригады станций и отделений скорой медицинской помощи выполняют возложенные на них обязанности.

Обеспечение службы скорой медицинской помощи – автотранспортом остается существенно ниже необходимой потребности. Снос санитарного транспорта службы СМП области составляет возле 65%.

Служба СМП г.Запорожья обеспечивает население города своевременной квалифицированной скорой медицинской помощью, из этого вытекают основные задачи станции - обеспечение стабильного функционирования учреждения, создание условий для реализации гражданских прав на экстренную медицинскую помощь, а это значит необходимо сохранить специализированную службу (кардиореанимация, неврологическая, педиатрическая и др.)

Мероприятия, которые направлены на усовершенствование СМП, должны носить комплексный характер и включать - формирование политики в отрасли здравоохранения на основе приоритетного развития ДЭ скорой медицинской помощи.

Одной из организационных задач предусматривается освобождение станции от несвойственных ей функций, уменьшение непоказанных вызовов и оптимальное использование бригад.

Большое внимание необходимо уделять работе с кадрами,

комплектации врачебных должностей и среднего медицинского персонала, повышению уровня профессионального мастерства и культуры выездного медицинского персонала.

НЕОТЛОЖНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

Голдовский Б.М., Стрижко Е.В., Сериков К.В.,
Поталов С.А., Левкин О.А.

Запорожская медицинская академия последипломного образования

За последние 5 лет в Украине зарегистрировано 204,195 дорожно-транспортных происшествий (ДТП), в которых было травмировано 222,342 человек и погибло 35,171 человек.

Международный опыт свидетельствует, что 20% летальных исходов при политравме, возникающих ежегодно, возможно предотвратить при условии улучшения работы службы медицины неотложных состояний. Пострадавшие с политравмой относятся к категории крайне тяжелых больных, поэтому оказание неотложной медицинской помощи такому контингенту сопровождается значительными трудностями, с частым развитием осложнений, высокой летальностью и инвалидизацией выживших [1].

Материалы и методы. Неотложная медицинская помощь и интенсивная терапия проводилась с 8-ми пострадавшими с политравмой. Мужчин было 5 (62,5%), женщин 3 (37,5%). При этом средний возраст мужчин составил 42 года, а женщин 36 лет.

Результаты и их обсуждение. Неотложная медицинская помощь оказывалась на основании принципа “золотого” часа, согласно R. A. Growley, 1993.

Во время оказания неотложной медицинской помощи, больным с политравмой, с целью своевременного выявления жизнеопасных нарушений и стабилизации витальных функций, проводилось [2]:

- Первичный осмотр согласно алгоритму АВСС*
- Медицинская сортировка
- Интенсивная терапия
- Повторный осмотр пострадавшего
- Постоянный мониторинг витальных функций пострадавшего
- Квалифицированная и специализированная медицинская помощь.

При этом:

- А (airways) – восстановление проходимости дыхательных путей
- В (breathing) – вспомогательная вентиляция легких

- С (circulation) – восстановление кровообращения
- С* (cervical spine) – иммобилизация шейного отдела позвоночника воротником Шанца, до полного исключения травмы шейного отдела позвоночника.

Тяжесть состояния оценивали по шкале Trauma Score (см. табл. 1).

Таблица 1. Шкала травм TS (Trauma Score)

	TS	Баллы	TS	Баллы
Частота дыхательных движений, в минуту	10-24	4	36 и >	2
	25-35	3	1-9	1
			нет	0
Глубина дыхания	норма	1	сниженное	0
Систолическое АД, мм. рт. ст.	>90	4	50-69	2
	70-90	3	<50	1
Шкала ком Глазго, баллы	14-15	5	8-10	3
	11-13	4	5-7	2
Кровенаполнение капилляров	норма (меньше 2 секунд)			2
	снижено(больше 2 секунд)			1
	отсутствует			0

Всем больным катетеризировали 1 или 2 периферические вены, или периферическую и центральную вены, после чего начинали проведение инфузионной терапии.

Вначале инфузию проводили струйно, с темпом восполнения 250-300 мл/мин, после стабилизации АД на безопасном уровне инфузионную терапию проводили капельно.

Объем и темп инфузионной терапии носил умеренный характер таким образом, чтобы среднее артериальное давление находилось в пределах 55-70 мм рт.ст., что позволяет поддержать адекватную тканевую перфузию головного мозга и миокарда, и предотвратить усиление кровотечения [3].

Борьба с болью и защита от психического стресса осуществлялась путем внутривенного введения:

- 1-2 мл 1% раствора морфина гидрохлорида
- 1-2 мл 1-2% раствора промедола
- 2-4 мл 50% раствора анальгина
- 20% раствора натрия оксибутирата 20-40 мг/кг
- 0,5-1 мл 0,5% раствора сибазона
- 50-100 мг кетамина

Первоначальная доза наркотических анальгетиков у особо тяжелых больных должна быть снижена на 50% из-за возможного угнетения

дыхания

Оротрахеальную интубацию производили согласно приказу МОЗ Украины от 01.03.2004 года № 108 “Про усовершенствование организации неотложной нейрохирургической помощи”, при этом, для интубации трахеи было достаточно одного из факторов: уровень сознания по ШКГ < 8 баллов; тахипное > 30 в минуту; гипоксемия ($SaO_2 < 94\%$ или $PaO_2 < 70$ мм рт.ст.); гиперкапния ($PaCO_2 > 45$ мм рт.ст.).

Альтернативой интубации трахеи является использование ларингеальной маски

Выводы.

1. Благодаря проводимому алгоритму все пострадавшие были доставлены в течение “золотого” часа в Запорожскую городскую больницу экстренной и неотложной медицинской помощи со стабильными показателями витальных функций организма
2. Смертей на догоспитальном этапе не было.

Литература

1. Малыш И.Р., Дворский П.Д., Згржебловская Л.В., Крылюк В.О. Стратегия эмпирической антибактериальной терапии у пострадавших с тяжелой политравмой // Материалы Всеукраинской научно-практической конференции. Запорожье. – 2010. – С. 95-97.
2. Рошчін Г.Г., Гайдаєв Ю.О., Мазуренко О.В., Гур'єв С.О., Барамія Н.М., Заруцький Я.Л., Кукуруз Я.С., Малиш І.Р. Надання медичної допомоги постраждалим з політравмою на до госпітального етапі. – Київ. 2003. – С. 33.
3. Watch Tower Bible and Tract Society of Pennsylvania. Крововтрата і анемія у хірургічних хворих. Методи профілактики і лікування без переливання крові // Безкровна медицина. Успіхи і перспективи. – Львів 2008. – С.126-149.

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ АРИТМІЙ НА ДОГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ

Голдовський Б.М., Риндіна Л.И., Поталов С.О., Лабенський Д.В.
Запорізька медична академія післядипломної освіти
Запорізька міська клінічна лікарня екстреної та швидкої
медичної допомоги

Лікування аритмій серця належить до проблемних питань кардіології через відсутність єдиного підходу до терапії порушень ритму серця.

За сучасними даними, реальні можливості та показання для застосування антиаритмічних засобів досить обмежені. Це пов'язано з

тим, що для жодного з наявних антиаритмічних препаратів немає переконливих доказів щодо його здатності покращувати прогноз хворих із різними порушеннями серцевого ритму. Не випадково впродовж останніх десятиліть спостерігається стрімкий прогрес інтервенційних технологій, використання яких на відміну від медикаментозного лікування дає пацієнтам шанс на повне усунення аритмій різного характеру. Водночас медикаментозна терапія порушень серцевого ритму залишається актуальною: застосування антиаритмічних засобів посідає важливе місце у разі необхідності профілактики частих пароксизмів аритмій, насамперед фібриляції передсердь [1].

Аритмії - найчастіше ускладнення інфаркту міокарда (ІМ) та найчастіша причина смерті на догоспітальному етапі. Половина летальних результатів при ІМ відбувається в перші дві години, в більшості випадків внаслідок фібриляції шлуночків. На госпітальному етапі аритмії є другою за частотою (після гострої серцевої недостатності) причиною летальних результатів хворих з ІМ [2].

Шлуночкова тахікардія виникає приблизно у 15-20% хворих на ІМ, фібриляція шлуночків — у 4-18%, вони є основними безпосередніми причинами смерті хворих із ГКС на догоспітальному етапі лікування. Пароксизмальна передсердна тахікардія та тріпотіння передсердь спостерігаються при даній патології досить рідко, в 1-7% випадків, миготлива аритмія — у 10-25% хворих. Блокади однієї, двох або трьох гілок пучка Гіса реєструються у 10-20% хворих із ГКС. Навіть при монофасцикулярній блокаді летальність вища, ніж без порушень провідності (відповідно 27 і 15%), а при біфасцикулярній блокаді вона досягає 45%. Ще більш несприятливий прогноз при трьохгілковій блокаді (4,5%) [3].

В останні роки відбулися помітні зміни багатьох уявлень про лікування аритмій у хворих з гострим ІМ. Порушення серцевого ритму при ГКС є однією з основних причин збільшення летальності цього контингенту хворих, тому особливе значення надається правильній діагностиці та корекції цих станів.

Матеріали та методи досліджень. Догоспітальний етап надання медичної допомоги досліджено на основі аналізу карт інтенсивної терапії кардіореанімаційних бригад за 2009-2010 рік.

Вивчались анамнестичні данні, показники ЕКГ, клінічні прояви аритмій [4].

Під час дослідження оброблено карти 133 пацієнтів у віці від 52 до 86 років (жін.-71, чол.-62). Із загальної кількості хворих, які отримали антиаритмічну терапію, пацієнти із фібриляцією передсердь склали 80 осіб, із надшлуночковою пароксизмальною тахікардією -20, із тріпотінням передсердь -2, шлуночковою пароксизмальною тахікардією

-10, фібриляцією шлуночків -7, шлуночковою екстрасистолією -14 (рис 1). Середній вік обстежених $72,2 \pm 0,7$ років.

При визначенні тактики і методів лікування аритмій важливо враховувати, яким захворюванням страждає хворий, які фактори сприяють виникненню і прогресуванню аритмії (рис. 2).

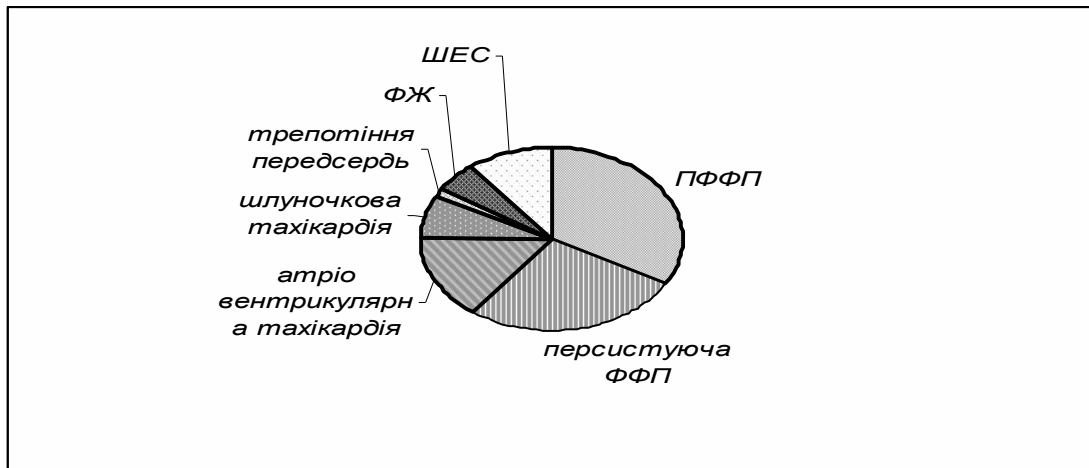


Рис. 1 Форми аритмій

Всі пацієнти, за даними анамнезу, страждають на ішемічну хворобу серця, яка часто ускладнюється порушенням ритму серця [4]. Більшість складає група хворих із гострим коронарним синдромом - 51 (38%). Поряд з гострою лівошлуночковою недостатністю порушення ритму зустрічалося у 29 осіб (22%). На тлі кардіосклерозу аритмія встановлена у 18 пацієнтів (14%) .

Фібриляція (миготіння) передсердь характеризується безладним серцевим ритмом, при якому відсутні координовані скорочення міокарда передсердь, частота яких може досягати 400 і більш за хвилину. При цьому тільки частина з цих скорочень передається через АВ-з'єднання на шлуночки (до 200-220 імпл./хв.). Інші імпульси блокуються [5].

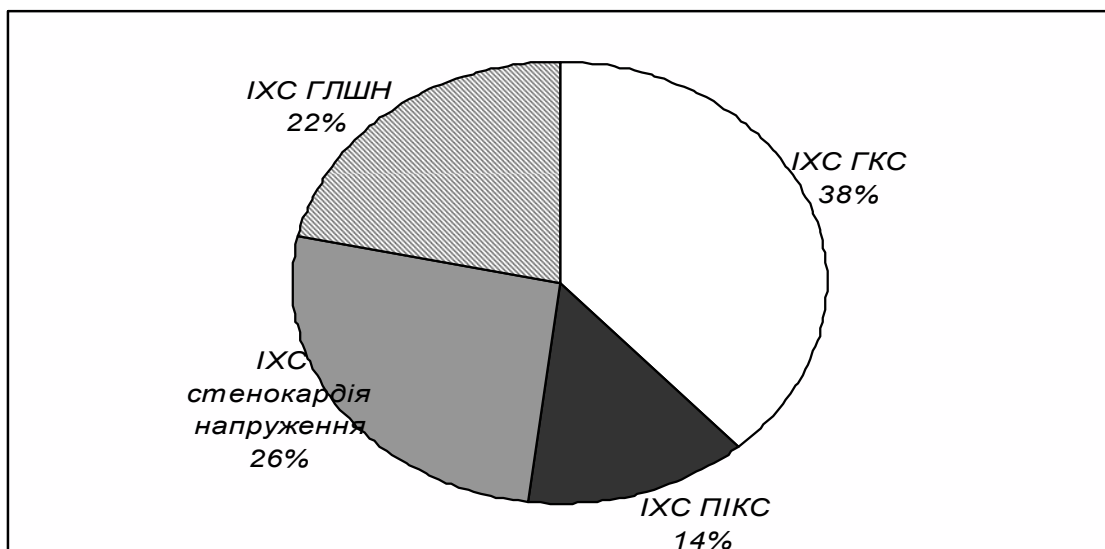


Рис. 2. Структура захворюваності пацієнтів з гострими порушеннями ритму

Тому, відповідно до протоколів лікування аритмій [6], внутрішньовенно вводились препарати, що подовжують реполяризацію (аміодарон), препарати, пригнічують проведення через швидкі натрієві канали (новокаїнамід), β -адреноблокатори (пропранолол), антаго-ністи кальцію (верапаміл), серцеві глікозиди (дігосин, строфантин). Для визначення тактики ми приймали до уваги клінічні прояви, стан хворого, ступінь серцевої недостатності.

При лікуванні постійної форми фібриляції передсердь (парксизм прискорення) у 44 пацієнтів, що складало 33,1% від загальної групи, позитивний результат отримали при введенні серцевих глікозидів та їх поєднанні з верапамілом, кордароном у 28 хворих (92,8% ефективності) (рис.3). Застосування кордарону, та його поєднання з верапамілом було ефективним у 70% випадків. Верапаміл використовували у 5 пацієнтів, що дало ефект у 80% випадків.

При персистуючій формі фібриляції передсердь (36 чол.- 27,1%) невідкладна допомога була направлена на відновлення синусового ритму або зменшення кількості серцевих скорочень. Це досягали введенням кордарону, ефективність відповідала 85,7%, а кардіоверсія новокаїнамідом склала лише 27,8%. Застосування верапамілу у даній групі хворих синусовий ритм не відновило, але сприяло значному зменшенню ЧСС (рис. 4).

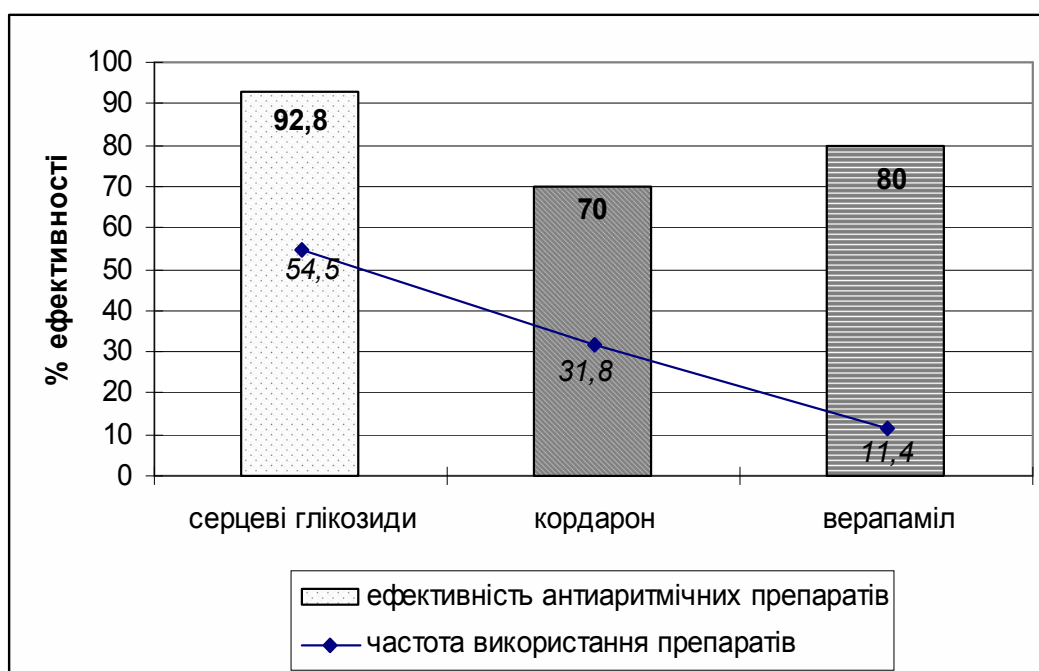


Рис. 3. Ефективність застосування антиаритмічних препаратів при ПФФП

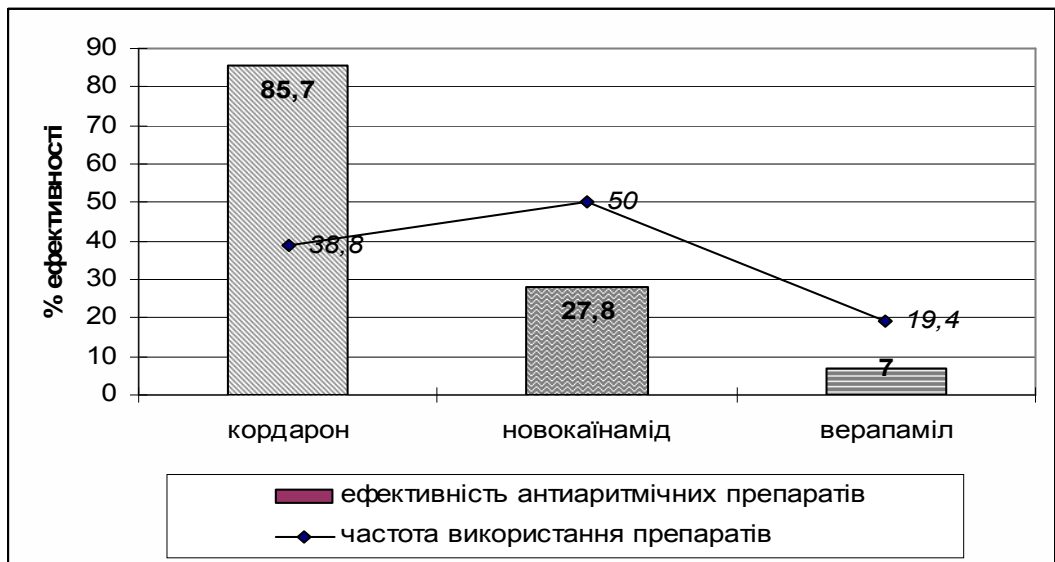


Рис. 4. Ефективність застосування антиаритмічних препаратів при персистуючій ФФП

Пароксизмальні тахікардії - це раптове збільшення частоти серцевих скорочень до 140-250 в хвилину при збереженні, у більшості випадків, правильного регулярного ритму [7]. Експрес-діагностика пароксизмальної аритмії на догоспітальному етапі може викликати труднощі. Зокрема, пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія, або тріпотіння передсердь з аберантними шлуночковими комплексами буває важко відрізнити від шлуночкової тахікардії.

Досліджувалася група хворих із пароксизмальною тахікардією у кількості 30 осіб, що склало 22,6% від загальної кількості.

При лікуванні надшлункової тахікардії використовували верапаміл, що мало позитивний результат у 78% випадків. Призначення новокаїнаміду дало аналогічний ефект.

Надання невідкладної допомоги при шлуночкових тахікардіях включало застосування кордарону (ефективність – 71,4%) та новокаїнаміду (ефективність – 34%). Попереднє введення лідокаїну, що скорочує реполяризацію, в багатьох випадках, не призводило до терапевтичного ефекту.

Група хворих із тріпотінням передсердь склала 1,5% від загальної кількості. Медикаментозна терапія (верапаміл, кордарон, новокаїнамід) стан пацієнтів суттєво не змінила. Ефект відмічався лише у 34% випадків.

Фібриляція та тріпотіння шлуночків - тяжкий стан серцевої діяльності, що веде до її припинення і смерті. Тріпотіння шлуночків характеризується ектопічними імпульсами з міокарда шлуночків із частотою 250-300 імп. за хвилину і відсутністю діастоли. Фібриляція (миготіння) шлуночків характеризується хаотичним скороченням окремих ділянок міокарда шлуночків із частотою більш 300 імп. за

хвилину, що призводить до припинення кровообігу. Тому, всім пацієнтам даної групи (5,2% від загальної кількості) проводились реанімаційні заходи із використанням ЕІТ. Із антиаритмічних препаратів вводили лідокаїн та кордарон, що дало 57,1% позитивних результатів терапії.

У багатьох випадках до фібриляції та тріпотіння шлуночків призводить до екстрасистолії високих градацій (класифікація за Lown), а у хворих на інфаркт міокарда або аневризму лівого шлуночка є передвісником раптової смерті. Поява екстрасистолії на фоні дисфункції міокарду є чутливим показником функціонального стану міокарду та внутрішньо серцевої гемодинаміки. Шлуночкову екстрасистолію в цій групі пацієнтів (10,5% від загальної кількості) ініціювали ІХС ОКС та інфаркт міокарду. Введення кордарону зменшувало кількість екстрасистол у 87,5 % випадків. Лідокаїн проявив ефект у 75% хворих. Позитивний ефект відмічали і при застосуванні новокаїнамідю (64,2%).

Результати та їх обговорення. Всі антиаритмічні препарати мають ряд побічних ефектів. У зв'язку з цим, головним завданням лікаря ШМД є вірно вибрати тактику надання допомоги, що визначається послідовністю та дозуванням препаратів. Так, для лікування пароксизмів, що супроводжуються ознаками ішемії міокарда, більш оправдано застосування кордарону або пропранололу, які володіють антиангінальною дією; при наявності ознак серцевої недостатності доцільно використання серцевих глікозидів та їх комбінації із кордароном.

Вважається, що поєднання двох або більше антиаритмічних препаратів із різними електрофізіологічними властивостями повинно проявляти синергізм, який призводить до зниження доз цих препаратів та зменшення ризику побічних ефектів. Але при комбінації антиаритмічних препаратів ми стикаємося з посиленням проявів аритмії на тлі підвищення токсичності ліків. У зв'язку з цим, на нашу думку, слід використовувати монотерапію. Слід зазначити, що впродовж останніх 20 років у нашій країні не з'явилося жодного нового антиаритмічного препарату, навпаки, їх асортимент поступово звужувався, що, у свою чергу, обмежувало вибір лікаря [1]. І найкращі результати, на сьогоднішній день, ми спостерігали при введенні кордарону, оскільки цей препарат є найбільш ефективним і має найменший ризик аритмогенних ефектів, що узгоджується з даними літератури [8].

У зв'язку з цим, як при монотерапії антиаритмічними препаратами, так і при комбінації препаратів необхідно оцінювати співвідношення користі та ризику розвитку побічних ефектів та ускладнень.

При своєчасній діагностиці гострого коронарного синдрому на до

госпітальному етапі проведення тромболітичної терапії дозволяє різко знизити частоту виникнення стійкої шлуночкової тахікардії і вторинної фібриляції шлуночків. Тому застосування тромболізу у перші години захворювання є важливим моментом в лікуванні ГКС.

Висновки

1. Ретельна діагностика порушень серцевого ритму й провідності на догоспітальному етапі надає можливість розпочати лікування у кожному конкретному випадку, згідно з стандартами невідкладної допомоги, та знизити летальність.

2. Застосування кордарону при аритміях є найбільш ефективним і має найменший ризик аритмогенних ефектів.

3. Важливим моментом надання невідкладної допомоги є наявність сучасного медичного обладнання для проведення електричної кардіоверсії та медикаментозного лікування.

4. Встановлено, що частим ускладненням гострого коронарного синдрому на догоспітальному етапі є порушення ритму з переходом до тяжких форм з високою летальністю. Своєчасна діагностика та проведення тромболізу є пріоритетним шляхом у лікуванні ГКС.

Література

1. Жарінов О.Й. Сучасні підходи до застосування антиаритмічних препаратів // Здоров'я України.- 2010,№2.-С. 23.
2. Glass L, Lerma C. Risk stratification for arrhythmic sudden cardiac death //Heart Rhythm. - 2006. — Vol.3.N.12 (doi: 10.1016).
3. *Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М., Малик О.Р. Рантова смерть внаслідок хвороб системи кровообігу, гострої коронарної недостатності та інфаркту міокарда: вік, стать і професія померлих (аналіз динаміки за 18 років) // Український медичний часопис. — 2004. — №5/43. — С. 106-109.*
4. *Хэмптон Д. Р. ЭКГ в практике врача. – М.:Мед. лит., 2006.- 432 с.*
5. *Попов В.В., Радзевич А.Э., Князева М.Ю., Копица Н.П. Электрокардиографические методы выявления факторов риска жизнеопасных аритмий и внезапной сердечной смерти при ИБС. /Под ред. проф. А.Э. Радзевича. — М. ГОУВПО МГМСУ Росздрава, 2007. — 180 с.*
6. Денисюк В.І., Денисюк О.В. Фібриляція передсердь:стандарти лікування та профілактики //Острые и неотложные состояния, 2007.-№2.-С.4-8.
7. Glass L. Cardiac oscillations and arrhythmia analysis // Complex Systems Science in Bio Medicine (International Topics in Biomedical Engineering} / Ed. by T. Dcisbocck, Y. Kresh. — New York:

Springer. 2006. — P. 409-422.

8. Руденко ВТ. Клиническое применение кордарона / Медицина неотложных состояний. — 2007. — №4. — С. 80-82.

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ СИНДРОМУ БРОНХІАЛЬНОЇ ОБСТРУКЦІЇ У ДІТЕЙ (огляд літератури)

Давидова А.Г.

Запорізький державний медичний університет
Кафедра дитячих хвороб факультету післядипломної освіти.

Бронхіальна обструкція є актуальною проблемою дитячої анестезіології та інтенсивної терапії [11, 13, 62, 63]. Анатомо-фізіологічні особливості – вузький просвіт, гідрофільність слизової оболонки та підслизового шару зумовлюють частий розвиток дихальної недостатності. При вираженій обструкції може розвинути втомлення дихальної мускулатури, підвищення $PaCO_2$ та зниження PaO_2 [2], що при відсутності терапії призведе до розвитку коматозного стану, зупинки дихання та серцевої діяльності [11]. Бронхообструктивний синдром зустрічається майже у 30% дітей раннього віку [9], але у більшості випадків він не супроводжується дихальною недостатністю, яка потребує інтенсивної терапії. У дітей старше 3-х років тяжка бронхіальна обструкція має місце переважно при бронхіальній астмі (БА) [11], при цьому у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) госпіталізуються близько 10% дітей, що надходять до стаціонару [7].

Актуальним є вивчення предикторів розвитку тяжкого бронхоспазму у дітей різного віку. Так, факторами ризику розвитку астматичного стану вважають вірусну інфекцію, пубертатний вік дитини, раптову відміну кортикостероїдів при гормонозалежності, передозування β_2 -агоністів, медикаментозну алергію та масивний контакт з алергеном [6, 14, 40, 49, 54, 57]. Серед факторів ризику розвитку тяжкої ДН при БОС у дітей раннього віку звертають увагу на соціально-економічні аспекти та недоношеність [29, 44], штучне вигодовування [26, 29], частоту дихання більше 45, сатурацію кисню менше 95% та вік до 6 місяців [60], чоловічу стать, пасивне паління та обтяжену спадковість [29]. В інших дослідженнях достовірний вплив мав вік дитини до 2-х місяців, неадекватна гідратація та звертання за невідкладною допомогою протягом останнього тижня, а достовірного зв'язку з соціо-економічними аспектами, як і з грудним вигодовуванням та наявністю БА у батьків [23], як і з недоношеністю [60], виявлено не

було. Є дані щодо доцільності визначення С-реактивного протеїну у плазмі крові як предиктора тяжкості стану при захворюваннях, що супроводжуються БОС [22, 36].

Не дивлячись на наявність протоколів лікування, існують різні підходи до терапії БОС у дітей [25, 28, 63]. Оскільки основними причинами бронхіальної обструкції є бронхоспазм, дискринія та набряк слизової оболонки [2, 4], то традиційно в терапії використовуються β -адреноміметики, холінолітики, метилксантини, муколітики та глюкокортикоїди, однак небажані побічні ефекти обмежують їх застосування [4]. Крім того, ряд авторів піддає сумніву ефективність перерахованих препаратів. Так, існує багато досліджень, що не підтверджують позитивні ефекти кортикостероїдів при тяжкому гострому бронхіоліті [24, 29, 46, 53]. З іншого боку, є також повідомлення щодо ефективності кортикостероїдів при бронхіоліті, у тому числі препаратів у інгаляційних формах [16, 38, 47, 55]. Використання бронхолітиків шляхом небулізації при бронхіоліті більшість дослідників вважають за доцільне [5, 10, 33], але зустрічаються окремі роботи, що заперечують достовірність їх ефективності [39].

Суперечливими є дані щодо внутрішньовенного використання теофілінів: вони рекомендовані при неефективності інгаляційних бронхолітиків, адренергічних засобів і кортикостероїдів у вітчизняних протоколах та у деяких зарубіжних роботах [1, 15, 29], інші ж автори вважають його використання небезпечним і недоцільним [27]. При цьому, зустрічається досить багато робіт, у яких рекомендоване використання магнію сульфату 20% як бронхолітику при неефективності інгаляційних препаратів, у тому числі – саме як альтернативу еуфіліну [35, 37, 50, 52, 61]. Відомо, що дефіцит магнію є розповсюдженим порушенням електролітного балансу у дітей з тяжким загостренням бронхіальної астми, що модулює іонний транспорт і впливає на внутрішньоклітинну концентрацію кальцію. Постійність клітинного трансмембранного залежить від присутності магнію, тому гіпомагніємія, можливо, призводить до підвищення нейром'язевої збудливості. Отже, магній - катіон, що модулює скоротність клітин гладкої мускулатури різних тканин: гіпомагніємія викликає їх скорочення, а гіпермагніємія - розслаблення. Крім того, доведено безпечність його застосування [37], на відміну від еуфіліну [27].

Деякі автори також рекомендують ранню інтубацію трахеї з ендобронхіальним введенням бронхолітиків [3], застосування нітратів з метою зменшення легеневої гіпертензії та перибронхіального набряку [8], комбінації прозерину з метацином [4], використання сурфактату [24, 59], інгаляційну анестезію ізофлюраном [45], внутрішньовенне введення кетаміну 0,2 – 0,75 мг/кг [12, 51]. Іноземні автори рекомендують

неінвазивну вентиляцію з підвищеним тиском за допомогою назальних канюль або маски як альтернативу штучній вентиляції легенів (ШВЛ) як при бронхіоліті [19, 32, 43], так і при БА [18], а ШВЛ, навпаки, вважають засобом резерву [20, 27, 41] та асоціюють з ускладненнями [31]. Зустрічаються роботи, що доводять переваги комбінованого використання бронхолітиків з 3% розчином натрію хлориду інгаляційним шляхом [29, 30] та з ізотонічним розчином магнію сульфату через небулайзер [17, 42] перед ізольованою небулізацією β_2 -адрено-міметиків.

Крім того, суперечливою є доцільність призначення антибактеріальної терапії дітям з обструктивним бронхітом та бронхіолітом. Хоча ця патологія викликається здебільшого вірусною інфекцією [33], що реєструється у 96% дітей, госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії з приводу тяжкого бронхіоліту [48], але у дітей з БОС, особливо у ранньому віці, досить часто зустрічається бактеріальна інфекція та/або високий ризик її приєднання під час перебування дитини у відділенні інтенсивної терапії [21, 41, 56, 58], що потребує призначення антибактеріальних препаратів [29].

Таким чином, актуальним є поглиблене вивчення предикторів розвитку та клініко-параклінічних особливостей тяжкого бронхообструктивного синдрому у дітей та розробка рекомендацій з диференційованої терапії в залежності від його етіології та віку дітей.

Література

1. Басманов С. М. Інтенсивна терапія в педіатрії / [С. М. Басманов, Г. І. Белебезьєв, А. В. Беляєв та ін.] – К.: Медицина, 2008. – 520 с.
2. Зайцева О. В. Пути оптимизации терапии бронхообструктивного синдрома у детей / О. В. Зайцева // Педиатрия. – 2006. – Том 8, №1. – С. 28-32.
3. Ишмухаметов Г. Ш. Опыт лечения бронхообструктивного синдрома у детей / Г. Ш. Ишмухаметов, А. В. Тихонов, В. А. Передерей [с соавт.] : Материалы Всероссийского съезда анестезиологов-реаниматологов. – Омск, 2002. – С. 36.
4. Кирсанов А. И. Новый подход к лечению бронхообструктивного синдрома / А. И. Кирсанов, Л. А. Шестакова, Н. А. Лосев // Материалы научной конференции [“Актуальные проблемы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии”], (Санкт-Петербург, 2001) / под редакцией В.И. Страшнова. – Санкт-Петербург : 2001. – С. 108.
5. Корнева С. В. Эффективность использования небулайзера в интенсивной терапии бронхообструктивного синдрома у детей / С. В.

Корнева, Л. В. Смирнова, М. М. Чеботарева [с соавт.] // Политравма. – 2007. – №4. – С. 38-41.

6. Ласиця О. Л. Алергологія дитячого віку / О. Л. Ласиця, Т. С. Ласиця, С. М. Недельська. – К.: Книга плюс. – 2004. – 368 с.

7. Недельська С. М. Навчання хворих – основна частина успішного контролю за бронхіальною астмою / С. М. Недельська, Т. Г. Бессікало, О. О. Шевченко [та ін.] : Матеріали наукових праць 1-го з'їзду алергологів України. – К. : АМН України, 2002. – С. 115.

8. Пат. 2174838 Российская Федерация. МПК⁷ А 61 К 31/21, А 61 Р 11/06, А 61 Р 11/08, А 61 М 5/142. Способ лечения тяжелого бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста / Лебедев А. Б., Рывкин А. И., Антонова С. Н. ; заявитель и патентообладатель Ивановская государственная медицинская академия. – № 99123225/14 ; заявл. 04.11.09 ; опубл. 20.10.01.

9. Платонова О. М. Сучасні погляди на етіологію і патогенез бронхообструктивного синдрому у дітей і підлітків / О. М. Платонова, І. Л. Бабій, В. І. Величко // Одеський медичний журнал. – 2006. – №5(97) – С. 46-51.

10. Сенаторова А. С. Опыт применения небулайзерной терапии в лечении бронхообструктивного синдрома у детей / А. С. Сенаторова, В. В. Поляков, В. В. Башкирова // Материалы конференции [“Респираторные з-я и аллергия – от ребенка к взрослому”] – Евпатория : 2006. – С. 88.

11. Снісар В. І. Дыхательная недостаточность у детей / В. І. Снісар // Здоров'я України. – 2009. – №4/1. – С. 43-45.

12. [Allen J. Y.](#) The efficacy of ketamine in pediatric emergency department patients who present with acute severe asthma / J. Y. Allen, C. G. [Macias](#) // ann. Emerg. Med. – 2005. – №46(1). – P. 43-50.

13. [Antonucci R.](#) Bronchiolitis-associated encephalopathy in critically-ill infants: An underestimated complication? / R. Antonucci, S. [Chiappe](#), A. [Porcella](#) // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2009. – №19. – P. 1–7.

14. [Atiş S.](#) Predictive factors associated with severity of asthma exacerbation / S. Atiş, E. S. [Kaplan](#), C. [Ozge](#) [et al.] // Tuberk. Toraks. – 2008. – №56(2). – P. 187-196.

15. [Barg W.](#) Status asthmaticus / W. Barg // Pol. Merkur Lekarski. – 2005. – №18(107). – P. 599-603.

16. [Bentur L.](#) Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: a double-blind, placebo-controlled study / L. Bentur, D. [Shoseyov](#), D. [Feigenbaum](#) [et al.] // Acta Paediatr. – 2005. – №94(7). – P. 866-871.

17. [Blitz M.](#) Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma / M. Blitz, S. [Blitz](#), R. [Beasley](#) [et al.] // Cochrane Database Syst.

Rev. – 2005. – №19(4). – CD003898.

18. [Brandao D. C.](#) Reversal of bronchial obstruction with bi-level positive airway pressure and nebulization in patients with acute asthma / D. C. Brandao, V. M. [Lima](#), V. G. [Filho](#) [et al.] // J. Asthma. – 2009. – №46(4). – P. 356-361.

19. [Cambonie G.](#) Nasal continuous positive airway pressure decreases respiratory muscles overload in young infants with severe acute viral bronchiolitis / G. Cambonie, C. [Milési](#), S. [Jaber](#) [et al.] // Intensive Care Med. – 2008. – №34(10). – P. 1865-1872.

20. [Chevret L.](#) Bronchiolitis treated with mechanical ventilation: prognosis factors and outcome in a series of 135 children / L. Chevret, B. [Mbieleu](#), S. [Essouri](#) [et al.] // Arch. Pediatr. – 2005. – №12(4). – P. 385-390.

21. [Cosentini R.](#) Severe asthma exacerbation: role of acute Chlamydomydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infection / R. Cosentini, P. [Tarsia](#), C. [Canetta](#) [et al.] // Respir. Res. – 2008. – №30(9). – P. 48.

22. [Costa S.](#) C Raective protein and disease severity in bronchiolitis / S. Costa, R. [Rocha](#), M. [Tavares](#) [et al.] // Rev. Port. Pneumol. – 2009. – № 15 (1). – P. 55-65.

23. [Damore D.](#) Prospective multicenter bronchiolitis study: predicting intensive care unit admission / D. Damore, J. M. [Mansbach](#), S. Clark et al. // Acad. Emerg. Med. – 2008. – №10(15). – P. 887-894.

24. [Davison C.](#) Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis / C. Davidson, K. M. [Ventre](#), M. [Luchetti](#) [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. – 2004. – №5(5). – P. 482-489.

25. Diagnosis and management of bronchiolitis / [[American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis](#)] // Pediatrics. – 2006. – №118(4). – P. 1774-1793.

26. [Dornelles C. T.](#) Nutritional status, breastfeeding and evolution of infants with acute viral bronchiolitis / C. T. Dornelles, J. P. [Piva](#), P. J. [Marostica](#) // J. Health Popul. Nutr. – 2007. – № 25 (3). – P. 336-343.

27. [Friege B.](#) Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation: preclinical differential diagnosis and emergency treatment / B. Friege, L. [Friege](#), J. [Pelz](#) [et al.] // Anaesthesist. – 2009. – №58(6). – P. 611-622.

28. [González de Dios J.](#) Study of variability in the management of acute bronchiolitis in Spain in relation to age of patients. National multicenter study (aBREVIADO project) / J. González de Dios, C. [Ochoa Sangrador](#), [[Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADO \(Bronquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuación\)](#)] // An. Pediatr. (Barc). – 2010. – №72(1). – P. 4-18.

29. [González de Dios J.](#) Consensus conference on acute bronchiolitis (I-IV) / González de Dios, C. [Ochoa Sangrador](#), [[Grupo de Revisión y panel de expertos de la Conferencia de Consenso del Proyecto aBREVIADo \(Bronquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuación\)](#)] // An. Pediatr. (Barc). – 2010. – №72(3). – P. 221-233.
30. [Grewal S.](#) A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with epinephrine in the treatment of acute bronchiolitis in the emergency department / S. Grewal, S. [Ali](#), D. W. [McConnell](#) et al. // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2009. – №163(11). – P. 1007-1012.
31. [Hernando Puente M.](#) Prognostic factors for bronchiolitis complications in a pediatric intensive care unit / M. Hernando Puente, J. [López-Herce Cid](#), J. M. [Bellón Cano](#) [et al.] // An. Pediatr. (Barc). – 2009. – №70(1). – P. 27-33.
32. [Javouhey E.](#) Non-invasive ventilation as primary ventilatory support for infants with severe bronchiolitis / E. Javouhey, A. [Barats](#), N. [Richard](#) [et al.] // Intensive Care Med. – 2008. – №34(9). – P. 1608-1614.
33. [Kadir M. A.](#) Comparative efficacy of combined nebulized salbutamol with ipratropium bromide and nebulized adrenaline to treat children with acute bronchiolitis / M. A. Kadir, A. H. [Mollah](#), R. [Basak](#) [et al.] // Mymensingh Med. J. – 2009. – №18(2). – P. 208-214.
34. Kassis I. The burden and outcomes of acute bronchiolitis among young children hospitalized in Israel / I. Kassis, I. Srugo, S. Srur [et al.] // Harefuah. – 2009. – №148(11). – P. 748-751.
35. [Kelley P. J.](#) Use of magnesium sulfate for pediatric patients with acute asthma exacerbation // P. J. Kelley, T. D. [Arney](#) // J. Infus. Nurs. – 2005. – №28(5). – P. 329-335.
36. [Kim M. S.](#) Factors for poor prognosis of near-fatal asthma after recovery from a life-threatening asthma attack / M. S. Kim, Y. J. [Cho](#), H. B. [Moon](#) // Korean J. Intern. med. – 2008. – №23(4). – P. 170-175.
37. [Kowal A.](#) The use of magnesium in bronchial asthma: a new approach to old problem / A. Kowal, B. [Panaszek](#), W. [Barg](#) [et al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. – 2007. – №55(1). – P. 35-39.
38. [Kuyucu S.](#) Additive effects of dexamethasone in nebulized salbutamol or L-epinephrine treated infants with acute bronchiolitis // S. Kuyucu, S. [Unal](#), N. [Kuyucu](#) [et al.] // Pediatr. Int. – 2004. – №46(5). – P. 539-544.
39. [Levin D. L.](#) A prospective randomized controlled study of three bronchodilators in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis on mechanical ventilation / D. L. Levin, A. [Garg](#), L. J. [Hall](#) [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. – 2008. – №9(6). – P. 598-604.
40. [López M. A.](#) Human metanephrovirus (hMNV) associated to severe bronchial asthmatic crisis / M. A. Lopez, G. F. [Kusznierz](#), M. S. [Imaz](#)

[et al.] // Rev. Argent. Microbiol. – 2006. – №38(3). – P. 140-142.

41. [López Guinea A.](#) Severe bronchiolitis. Epidemiology and clinical course of 284 patients // A. [López Guinea](#), J. [Casado Flores](#), M. A. [Martín Sobrino](#) [et al.] // An. Pediatr. (Barc). – 2007. – №67(2) – P. 116-122.

42. [Lu X. Y.](#) Comparison of different vehicles for nebulized salbutamol in treatment of bronchial asthma exacerbation: a meta-analysis / X. Y. Lu, J. Y. [Zhou](#) // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2006. – №35(3). – P. 336-341.

43. [McKiernan C.](#) High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis / C. McKiernan, L. C. [Chua](#), P. F. [Visintainer](#) // J. Pediatr. – 2010. – №156(4). – P. 634-638.

44. [O'Donnell D. R.](#) Deprivation, ethnicity and prematurity in infant respiratory failure in PICU in the UK / D. R. O'Donnell, R. C. [Parslow](#), E. S. [Draper](#) // Acta Paediatr. – 2010. – №3. – P. 18.

45. [Ohkura N.](#) A case of severe asthma exacerbation complicated with cerebral edema and diffuse multiple cerebral micro-bleeds / N. Ohkura, M. [Fujimura](#), A. [Sakai](#) [et al.] // Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. – 2009. – №47(8). – P. 723-726.

46. Patel H. Withdrawn: Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children // H. Patel, R. Platt, J. M. Lozano // Cochrane Database Review. – 2008. – №23(1). – CD004878.

47. [Razi C. H.](#) Comparison of single 2000-microg dose treatment vs. sequential repeated-dose 500-microg treatments with nebulised budesonide in acute asthma exacerbation / C. H. Razi, I. [Turktas](#), A. [Bakirtas](#) // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2008. – №100(4). – P. 370-376.

48. Rihard N. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis / N. Richard, F. Komurian-Pradel, E. Javourney [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2008. – №18(3). – P. 213-217.

49. [Romagnoli M.](#) Near-fatal asthma phenotype in ENFUMOSA Cohort / M. Romagnoli, G. [Caramori](#), F. [Braccioni](#) [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2007. – №37(4). – P. 552-557.

50. [Rowe B. H.](#) The use of magnesium sulfate in acute asthma: rapid uptake of evidence in North American emergency department / B. H. Rowe, C.A. [Camargo](#) [[Multicenter Airway Research Collaboration \(MARC\) Investigators](#)] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – №117(1). – P. 53-58.

51. [Shlamovitz G. Z.](#) Intravenous ketamine in a dissociating dose as a temporizing measure to avoid mechanical ventilation in adult patient with severe asthma exacerbation / G. Z. Shlamovitz, T. [Hawthorne](#) // J. Emerg. Med. – 2008. – №10. – P. 13.

52. [Singh A. K.](#) A randomized controlled trial of intravenous magnesium sulphate as an adjunct to standard therapy in acute severe asthma

// A. K. Singh, S. [Gaur](#), R. [Kumar](#) // Iran J. Allergy Asthma Immunol. – 2008. – №7(4). – P. 221-229.

53. [Somers C.C.](#) Effect of dexamethasone on respiratory syncytial virus-induced lung inflammation in children: results of a randomized, placebo controlled clinical trial // C. C. Somers, N. [Ahmad](#), A. [Mejias](#) [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2009. – №20(5). – P. 477-485.

54. [Subrata L.S.](#) Interaction between innate antiviral and atopic immunoinflammatory pathways precipitate and sustain asthma exacerbation in children / L. S. Subrata, J. [Bizzantino](#), E. [Mamessier](#) [et al.] // *J. Immunol.* – 2009. – №183(4). – P. 2793-2800.

55. [Teeratakulpisarn J.](#) Efficacy of dexamethazone injection for acute bronchiolitis in hospitalized children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study J. Teeratakulpisarn, C. [Limwattananon](#), S. [Tanupattarachai](#) [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2007. – №42(5). – P. 433-439.

56. [Thorburn K.](#) High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis // K. Thorburn, S. [Harigopal](#), V. [Reddy](#) [et al.] // *Thorax.* – 2006. – №61(7). – P. 611-615.

57. [Vallet C.](#) Human bocavirus: a case of severe asthma exacerbation in children / C. Vallet, C. [Pons-Catalano](#), A. [Mandelcwajg](#) [et al.] // *J. Pediatr.* – 2009. – №155(2). – P. 286-288.

58. [Varshney A. K.](#) Association of Mycoplasma pneumoniae and asthma among Indian children / A.K. Varshney, R. [Chaudhry](#), S. [Saharan](#) [et al.] // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2009. – №56(1). – P. 25-31.

59. [Ventre K.](#) Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants / K. Ventre, M. [Haroon](#), C. [Davison](#) // *Cochrane Database Systematic Review.* – 2010. – №20(1). – CD005150.

60. [Voets S.](#) Clinical predictors of the severity of bronchiolitis / S. Voets, G. [van Berlaer](#), S. [Hachimi-Idrissi](#) // *Eur. J. Emerg. Med.* – 2006. – №3(13). – P. 134-138.

61. [Wiebe K.](#) Nebulized racemic epinephrine used in the treatment of severe asthmatic exacerbation: a case report and literature review / K. Wiebe, B. H. [Rowe](#). – 2007. – №9(4). – P. 304-308.

62. [Wolfler A.](#) Daily practice of mechanical ventilation in Italian pediatric intensive care units: A prospective survey / A. Wolfler, E. [Calderini](#), G. [Ottonello](#) [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2010. – №3. – P. 25.

63. [Yanney M.](#) The treatment of bronchiolitis / M. Yanney, H. [Vyas](#) // *Arch. Dis. Child.* – 2008. – №93(9). – P. 793-798.

64. [Zorc J. J.](#) Bronchiolitis: recent evidence of diagnosis and management / J. J. Zorc, C. B. [Hall](#) // *Pediatrics.* – 2010. – №125(2). – P. 342-349.

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИАЛЬТЕРАТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КОМПЛЕКСНОЇ ГОМЕОПАТИЧНОЇ МАЗІ “ДЕРМАТРОП”

Деримедвідь Л.В., Зеленін Ю.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Дерматит — гостре запалення шкіри, яке виникає під впливом як різних екзогенних факторів (хімічних, фізичних, термічних, рослинних, медикаментозних та ін.), так і ендогенних чинників (дисгормональний і т.д.) [2, 6, 15]. Для лікування проявів дерматитів широко застосовують мазі проти алергічної дії, глюкокортикостероїди, протизапальні препарати, протимікробні та антимікотичні ліки, фітопрепарати, а також гомеопатичні засоби [4- 6, 15]. В Україні на сьогоднішній день нема вітчизняних гомеопатичних засобів у формі мазей, тож проблема створення таких препаратів є досить актуальною як для фармації, так і медицини [2]. Метою наших досліджень стало фармакологічне вивчення комплексної гомеопатичної мазі “Дерматроп”, створеної в ІПКСФ НФаУ під керівництвом проф. О.Ф. Пімінова.

До складу мазі входить композиція з гомеопатичних матричних настоянок: календули лікарської, бджоли медоносної та ромашки аптечної, та комплексу мазевих основ. З цих матричних настоянок готувалися треті десятині потенції, що вводилися в основу. Вибір компонентів для даної композиції обумовлений сукупністю наступних характеристик: бджола медоносна в гомеопатичній практиці використовується при гострих запальних станах, що супроводжуються вираженими болючими симптомами, а також при бурхливому розвитку процесу; календула лікарська широко використовується для лікування порушень цілісності шкірних покривів і має бактерицидні властивості; ромашка аптечна характеризується високими протизапальними властивостями [1,2]. Таким чином, поєднання цих складових повинно призвести до потенціювання протизапальних та антиалергічних властивостей

Для приготування матричних настоек були узяті: *Apis* – бджола медоносна (*Apis mellifica*), уся комаха. Живу бджолу поміщають у пляшку й вбивають додаванням подвійної вагової кількості 60⁰-ного спирту. Після цього комаху розтирають з додаванням ще 8 в.ч. 60⁰-ного спирту і залишають на 14 днів – щодня струшуючи по 3 рази в день. Не вичавлюючи, настойку фільтрують [7, 11]. *Calendula* – календула (*Calendula officinalis*), трава зібрана під час цвітіння чи одні квіткові кошики (червень-

вересень). Готування зі свіжої рослини – за § 3, з висушеної рослини - § 4 керівництва В. Швабе [12] . Chamomilla – ромашка аптечна (*Chamomilla vulgaris*), уся свіжа квітуча рослина (червень-вересень) [9, 13].

Готування зі свіжої рослини – за § 3, з висушеної рослини - § 4 керівництва В. Швабе. З даних настоек були отримані, використовуючи методики описані в керівництві В. Швабе, ділюції х3[2, 9, 10]. Всі отримані дані відповідали даним особистих статей керівництва В. Швабе. У якості мазьових основ нами використовувались основи, що містять препарат ОС-20, гліцерину моностеарат, цетілстеаріловий спирт, олію вазелінову, ПЕО-400, воду очищену. Ця основа є емульсією типу олія-у-воді. У якості олійної фази було обрано вазелінову олію, яка найбільш часто застосовується у подібних фармацевтичних композиціях. Дослідження ефективності комплексної гомеопатичної мазі проводили на моделях з переважанням фази альтерації. У якості препарату порівняння використовували мазь «Календодерм».

Матеріали та методи. Вивчення протизапальної активності комплексної гомеопатичної мазі «Дерматроп» проводили на моделі асептичного запалення шкіри і підшкірної клітковини, яку викликали підшкірним веденням 9% розчину оцтової кислоти в об'ємі 0,5 мл на кожну тварину разом з внутрішньочеревинною ін'єкцією декстрану в дозі 300 мг/кг для збільшення реактивності організму тварини до оцтової кислоти [3, 7, 14]. Мазі «Дерматроп» «Календодерм» застосовували 1 раз на добу в лікувальному режимі з 8 дня досліду. В експерименті було використано 21 білий безпородний щур вагою 200-220 г. Для оцінки ефективності досліджуваних мазей використовували площу виразок (S) і відсоток щурів з рубцями. Площу некрозу вимірювали у мм² за методом Л.Н. Попової, прикладаючи до рани прозорий трафарет і обмальовуючи краї рани. Для вивчення антиальтеративних властивостей мазі «Дерматроп» була використана також модель субхронічного запалення у щурів, викликаного скипидаром [3, 14]. В експерименті було використано 20 білих безпородних щурів вагою 180-230. Протягом 10-ти діб на депільовану шкіру щурам наносили по п'ять крапель скипидару і ретельно втирали скляною паличкою. Після моделювання патології (11-й день експерименту) на уражені ділянки шкіри протягом 5-ти днів 1 раз на добу щурам тонким шаром наносили мазь «Дерматроп». Протизапальну активність досліджуваного препарату визначали за формулою:

$$A = 100\% - \frac{I_{\text{досл}}}{I_{\text{контр}}} \times 100,$$
 де I досл. – інтенсивність ураження шкіри в дослідній групі; I контр –

І інтенсивність ураження шкіри в групі контр контрольної патології.

Результати та їх обговорення. Результати проведеного дослідження наведено на рис. 1 та рис. 2.

Аналіз результатів експериментальних досліджень з вивчення антиальтеративної активності мазі «Дерматроп» та «Календодерм» показав, протягом перших 8 днів лікування (з 8 по 16 день) швидкість загоєння ран у тварин, яких лікували маззю «Дерматроп» майже не перевищувала швидкість загоєння у тварин групи контрольної патології і групи тварин, що лікували маззю «Календодерм» (рис. 1).

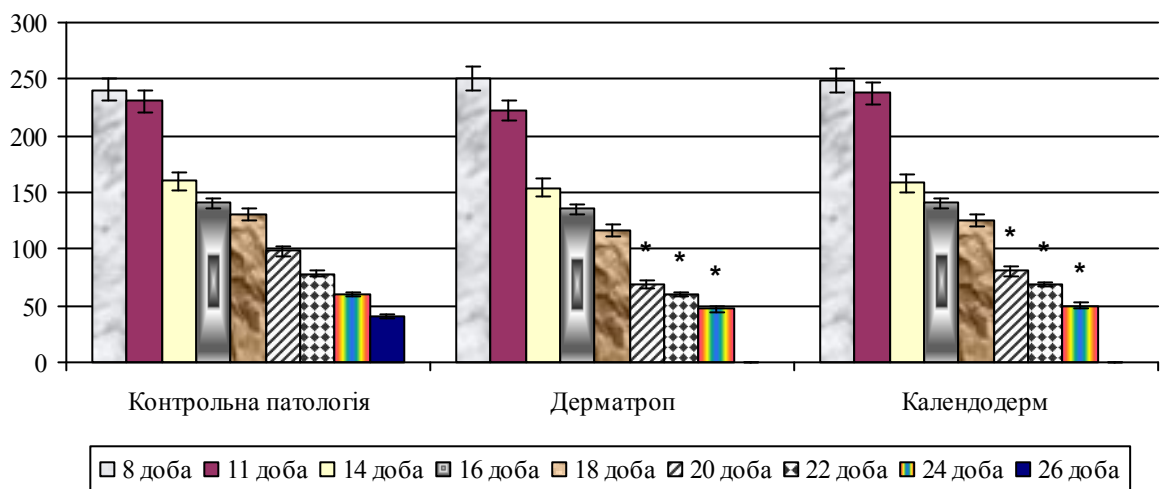
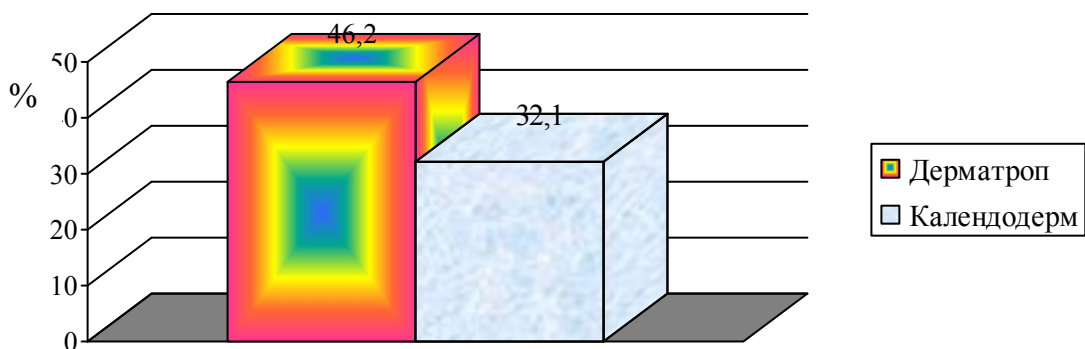


Рис. 1. Показники антиальтеративної активності мазей «Дерматроп» та «Календодерм» на моделі асептичних ран у щурів, ($M \pm m$, $n=7$)

Примітка * - вірогідно по відношенню до групи контрольної патології ($p \leq 0,05$);

Слід зазначити, що мазь «Дерматроп» проявила виражену антиальтеративну активність, починаючи з 18 доби експерименту, про що свідчило достовірне зменшення площі ран ($115,3 \pm 11,23 \text{ мм}^2$) під впливом мазі у порівнянні з групою тварин з контрольною патологією ($130,3 \pm 9,2 \text{ мм}^2$, відповідно) (рис. 1). У цей період спостереження (рис. 1) під впливом препарату порівняння мазі «Календодерм» також відбувалося достовірне зменшення площі ран ($125,8 \pm 8,73 \text{ мм}^2$). На 20 добу досліду площа ран на тлі використання мазі «Дерматроп» зменшилась в 1,4 рази порівняно з контрольною патологією і була в 1,2 рази менша, ніж при використанні препарату порівняння. У подальші строки дослідження ця тенденція зберігалась. Таким чином встановлено наявність у комплексної гомеопатичної мазі «Дерматроп» помірної антиальтеративної активності.

Наступним етапом було визначення ефективності мазі «Дерматроп» на моделі скипидарного дерматиту.



Р

ис. 2. Протизапальна активність мазі «Дерматроп» при скипидарному дерматиті.

Зменшення дії патологічного агента скипидару і нормалізація локального обміну речовин у місці запалення при застосуванні мазі «Дерматроп» позитивно відображалося на загальному стані тварин, про що свідчило те, що «Дерматроп» більш ефективно, ніж мазь «Календодерм», зменшував клінічні прояви дерматиту: протизапальний ефект мазі склав 46,2% та перевершив препарат порівняння – олію обліпихи (32,1%) в 1,4 разу (рис. 2). На наш погляд більш висока активність мазі «Дерматроп» обумовлена ефектами її складових, що спричиняють комплексний вплив на течію запального процесу. Таким чином, аналіз експериментальних результатів на моделях гострого і субхронічного запалення шкіри показав, що мазь «Календодерм» здатна зменшувати прояви запальної реакції та виявляє помірну ранозагоювальну активність на моделі асептичних ран у щурів. Результати проведених досліджень свідчать про доцільність подальших поглиблених фармакологічних досліджень з метою створення першої вітчизняної гомеопатичної мазі.

Висновки:

1. Доведена антиальтеративна дія комплексної гомеопатично мазі «Дерматроп».
2. На моделях гострого та хронічного запалення шкіри у тварин встановлено, що протизапальна дія мазі «Дерматроп» перевищує активність референс-препарату – мазі «Календодерм» в середньому в 1,2-1,4 рази.
3. Отримані результати свідчать про перспективність дослідження комплексної гомеопатичної мазі з метою подальшого її використання в лікуванні запальної фази ранового процесу.

Література

1. Белоногов В.Д., Корепанова Н.С., Олешко Г.И. и др. Некоторые аспекты изучения биологически активных веществ и фармакологических свойств лекарственных растений // Вопр. биол. мед. и фарм. химии. – 2003. - №4. – С. 16-24.
2. Васильев Ю.В. Гомеопатическая терапия в дерматологической практике./ Под ред. С.П. Песониной.- СПб.: "Гомеопатия и фитотерапия", 1996.- 29-45-49 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / Під ред. Стефанова О.В. – К., 2001 – 527 с.
4. Маянский Д.Н. Патологические критерии хронического воспаления // Профилактика и экспериментальная терапия экстремальных и терминальных состояний. – Омск. 1992. – С. 182-184.
5. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей/Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. – 2-е изд., перераб и доп.– М.: Медицина, 1990. – 592 с.
6. Скрипкин Ю.К. (ред.) Кожные и венерические болезни (руководство для врачей). – М.: Медицина, 1995. – Т. II. –С. 52–68.
7. Современное медикаментозное лечение ран (Ведомственная инструкция). – Киев. – 2002. – 39 с.
8. Хохленкова Н.В., Тихонов О.И., Ярних Т.Г. Дослідження біодоступності мазей на основі фенольного гідрофобного препарату прополісу // Вісник фармації. – 2006. – № 2(46). – С. 19-23.
9. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства: руководство по описанию и изготовлению/Под ред. В.И. Рыбака – М.: "Атлас", 1994. – 23 с.
10. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства: руководство по описанию и изготовлению/Под ред. В.И. Рыбака – М.: "Атлас", 1994. – 26 с
11. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства: руководство по описанию и изготовлению/Под ред. В.И. Рыбака – М.: "Атлас", 1994. – 74 с.
12. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства: руководство по описанию и изготовлению/Под ред. В.И. Рыбака – М.: "Атлас", 1994. – 117 с.
13. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства: руководство по описанию и изготовлению/Под ред. В.И. Рыбака – М.: "Атлас", 1994. – 130 с.

14. Яковлева Л.В., Кальф-Калиф С.С., Ткачева О.В. Фармакологическое изучение новой ранозаживляющей мази “Пролидоксид” // Провизор. – 1999. – № 1. – С.44-45.
15. Severity scoring of atopic dermatitis:the SCORAD Index (Consensus Report of the European Task Force on atopic dermatitis) //Dermatology.-1993. Vol.186.-P.23-31.

ИЗУЧЕНИЕ АДАПТОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ЛЮЦЕРНЫ ПОСЕВНОЙ НА ФОНЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Еременко Р.Ф., Ковалев С.В.

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Одной из задач оздоровления населения и профилактики заболеваемости является повышение адаптационных возможностей организма, увеличение функциональных резервов и снижение напряженности регуляторных механизмов, возникающей в процессе приспособления организма к неблагоприятным воздействиям внешней среды [11]. Поэтому создание безвредных, но эффективных средств, способных влиять на уровень адаптационных возможностей – одна из ключевых проблем современной медицины. В медицинской практике адаптогены применяются как общеукрепляющие и тонизирующие средства при общей слабости, частых простудах и при выздоровлении после тяжелых заболеваний [3].

Адаптогены практически не меняют нормальных функций организма, но значительно повышают физическую и умственную работоспособность, переносимость нагрузок, устойчивость к различным неблагоприятным факторам (жара, холод, жажда, голод, инфекция, психоэмоциональные стрессы и т.п.) и сокращают сроки адаптации к ним [2].

Наше внимание в этом направлении привлек экстракт из травы люцерны посевной (ЭТЛП), полученный на кафедре фармакогнозии НФаУ под руководством проф. Ковалева В.Н.

Люцерна обладает широким спектром действия, поэтому может применяться при любых хронических заболеваниях [10, 12]. Мы сочли целесообразным исследовать влияние ЭТЛП на физическую работоспособность.

Цель работы - изучение влияния ЭТЛП на показатели физической активности крыс на фоне принудительного плавания.

Материалы и методы. В эксперименте использовали половозрелых белых крыс самцов с массой 180-200 г. Изучение адаптогенного действия ЭТЛП проводили на модели принудительного плавания с нагрузкой. Всех

животных к началу эксперимента, а также каждый раз перед процедурой плавания взвешивали, с учетом этих данных рассчитывали вес груза (7,5% от массы тела животного) [1,9].

Животные были распределены на 2 группы: 1-я группа – контроль - плавание), 2-я группа – животные, которым на фоне принудительного плавания, внутривенно вводили исследуемый ЭТЛП в дозе 100 мг/кг один раз в сутки в течение 28 дней. Животные 1 группы получали дистиллированную воду в объеме эквивалентном объему ЭТЛП [4,7].

Оценку адаптогенных свойств ЭТЛП проводили в динамике по способности снижать время утомляемости. Данные регистрировали в начале исследования, через 10, 21 и 28 дней.

Все экспериментальные исследования проводили в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Украина, 2001), которые согласовываются с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985), а также «Методических рекомендаций из выведения лабораторных животных из эксперимента» [2,5].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием непараметрического критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Отличия считали значимыми (достоверными) при $p \leq 0,05$ [5, 8].

Результаты и их обсуждение. Плавание является тяжелой физической динамической нагрузкой, позволяющей оценить эффективность адаптогенов и активность окислительно-восстановительных процессов в мышцах. Адаптогены не только увеличивают физическую работоспособность, но и препятствуют отрицательному воздействию предельных мышечных нагрузок на функции органов и нормализуют поведенческие реакции животных при физическом утомлении [12].

Результативность при приеме адаптогенов значительно возрастает, если работа связана с проявлением такого физического качества, как общая выносливость. В данном случае стимулирующее действие отмечено как на фоне утомления, так и без него [11].

Как видно из таблицы 1 введение ЭТЛП в дозе 100 мг/кг, увеличивало время принудительного плавания крыс. При изучении влияния ЭТЛП в сравнении с контрольными группами на физическую работоспособность и адаптацию к физическим нагрузкам у животных наблюдался обычный процесс адаптации к мышечной деятельности высокой интенсивности, характеризующийся увеличением продолжительности плавания от 5,5 мин в начале эксперимента до 14,1 мин на 28-й день исследования (табл. 1).

Таблица 1. Влияние экстракта травы люцерны посевной на физическую

выносливость крыс в тесте принудительного плавания (n=9)

Условия опыта	Входные данные, мин	Время плавания до отказа, мин					
		10-й день	A, %	21-й день	A, %	28-й день	A, %
Контроль (плавание)	4,8±0,3 8	5,1±0,4 1		6,1±0,39		5,9±0,41	
Плавание + ЭТЛП (100мг/кг)	5,5±0,4 4	9,3±0,7 3*	82	12,4±1,1 1*	103	14,1±1,21 *	139

Примечание: А – активность. * - $p \leq 0,05$ различие достоверно по отношению к контролю

Актопротекторная активность составила на 10 день 82%, а к концу эксперимента на 28 день - 139%. Такое возрастание продолжительности плавания день ото дня характеризует процесс адаптации к физическим нагрузкам.

Таким образом, результаты данной серии опытов показали постепенно нарастающий эффект повышения физической работоспособности крыс при длительном (28 дней) введении изучаемого экстракта травы люцерны посевной, что совпадает с данными литературы в отношении ряда других адаптогенов [5].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о способности экстракта травы люцерны посевной стимулировать физическую работоспособность. Введение ЭТЛП на фоне тренировки плаванием способствовало повышению выносливости животных на 156% по сравнению с исходными показателями.

Выводы

Таким образом, экстракт люцерны обладает способностью повышать физическую выносливость организма после физических нагрузок различной интенсивности, особенно при длительном применении, что свойственно адаптогенам.

Изучаемый экстракт травы люцерны посевной - способствует формированию стойкой неспецифической адаптации и сопротивляемости организма, обладая рядом адаптогенных свойств, которые проявились в следующем: биологически активные компоненты экстракта люцерны повышают физическую работоспособность, что было установлено в опыте с моделированием физической нагрузки и

определением времени максимальной продолжительности плавания.

Физическая работоспособность увеличилась на 120 %. У животных контрольной группы, тренировавшихся по аналогичной схеме, но не получавших экстракт люцерны, прирост работоспособности составил в среднем 63,5 %.

Изучаемый экстракт обладает кумулятивными свойствами, что обеспечивает значительное возрастание его биологического эффекта при длительном применении.

Литература

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - М.: 1963. - 120 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О.В.Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 74-97, 292-306.
3. Дардымов И. В. Женьшень, элеутерококк (к механизму биологического действия). М.: Наука, 1976. 189 с.
4. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. и др. Лабораторные животные в эксперименте. – Киев: Вища школа, 1983. – С. 243-277.
5. Иванов Ю.И. Погорелюк Р.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. - М.: Медицина, 1990. - 224 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 15-е изд., перераб. испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2007. – 1200 с.
7. Проблема нормы в токсикологии (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы)/ Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. Под ред. И.М. Трахтенберга. – М.: Медицина, 1991. – 208 с.
8. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности // Фармакология и токсикологии. - 1962. -№1.-С.115-119.
9. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. Доклады АН СССР. – М., 1979. – 247 (6). – 1513-1516 с.
10. Токсикологическое изучение фитопрепарата из экстракта люцерны посевной / К.Л. Лукманова, Т.Б.Танирбегова, К.С.Насыров и др. // Эксперим. и клин. фармакология. -2000. – Т.63, №1. - С.62-65.
11. Федоров В.Н. Фармакодинамика адаптогенов экспериментальное и клиническое исследование : автореф. дис. на соискание наук. Степени д-ра. мед. наук: спец. 14.00.25 «Фармакология» / В.Н. Федоров. – М., 1999. – 47 с.
12. Di Carlo G. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural

therapeutic drugs / G. Di Carlo, N. Mascolo, A. Izzo // Life Sci. – 1999. – Vol.65, №4. – P.337–353.

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ИЗ СЕМЯН ВИНОГРАДА КУЛЬТУРНОГО НА СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭТАНОЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ

Загайко А.Л., Красильникова О.А., Кравченко А.Б.,
Воронина Л.Н., Заика С.В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Проблема патологии гастродуоденальной зоны продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в современной гастроэнтерологии [6]. Это обусловлено высокой заболеваемостью и распространенностью заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, тенденцией к росту данной патологии.

Поражение слизистой желудка - является мультифакторным полиэтиологическим заболеванием. Ключевую роль в механизмах образования язвы играют процессы перекисидации липидов и нарушение механизмов защиты эпителия слизистой оболочки [4]. Степень интенсивности перекисного окисления липидов в слизистой четко коррелирует с величиной язвенного дефекта, а агрессивность соляной кислоты проявляется с началом разрушения клеточных мембран свободнорадикальными продуктами [7]. Продукты перекисного окисления липидов, обладающие цитотоксичным и антимиотическим действием, повреждают мембраны эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, вызывая изменения их проницаемости и структурно-функциональной целостности, что приводит к высвобождению лизосомальных ферментов, обладающих мощным деструктивным потенциалом.

Весьма перспективным является поиск и разработка новых эффективных противоязвенных средств растительного происхождения, обладающих достаточной активностью, низкой токсичностью, мягкостью действия, отсутствием депримирующего действия, широким спектром фармакологических эффектов и возможностью длительного использования без опасности развития побочных эффектов. Высокой антиоксидантной активностью обладают растительные полифенолы. Богатым источником полифенолов являются семена винограда культурного [9]. Целью настоящей работы было изучение влияния

полифенолов, содержащихся в семенах Винограда культурного на состояние слизистой желудка, а также активность ферментов антиоксидантной системы в условиях поражения слизистой желудка, индуцированное этанолом.

Материалы и методы. В работе использовали крыс массой 180-250 г, которых содержали на стандартном рационе вивария. Полифенольные концентраты из семян винограда белых и красных сортов вводили внутривентрикулярно в дозе 9 мг/кг (в перерасчете на содержание общих полифенолов) в течение 15 дней. Образование язв вызывали введением абсолютного этанола, который вводили через час после последнего введения животным полифенольных концентратов в дозе 1 мл на 200 г массы тела [1]. Ещё через час животных декапитировали, извлекали желудки, определяли поражения (в мм²). Затем слизистую желудка соскабливали и гомогенизировали в буфере, содержащем 0,3 мМ ЭДТА. В полученном гомогенате определяли активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГлП) и содержание ТБК-активных продуктов [2]. Содержание белка определяли методом Лоури [10]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни на персональном компьютере с использованием пакетов Excel и Statistica 7.

Все манипуляции с животными проводили под хлоралоруретановым наркозом. Исследование проводилось в соответствии с национальными «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Украина, 2001), которые согласованы с положениями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1985).

Результаты и обсуждения. Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что введение абсолютного этанола вызывает серьёзное поражение слизистой желудка (табл.1). Это приводит к усилению процессов перекисного окисления липидов, дозозависимому образованию супероксид анионов и, как следствие, поражению клеток слизистой [8]. Также показано, что абсолютный этанол усиливает процессы перекисного окисления липидов, по сравнению с интактными животными (табл. 2).

Полученные результаты также свидетельствуют о снижении активности ГлП (табл. 3), фермента, играющего важную роль в элиминации липидных гидроперекисей в клетках слизистой желудка [5]. Также было установлено, что после введения абсолютного этанола достоверно снижалась активность СОД, а активность каталазы

практически не изменялась (табл. 3).

Таблица 1 Влияние полифенольных концентратов из семян винограда белых (ПЭ/БС) и красных (ПЭ/КС) сортов на состояние слизистой оболочки желудка крыс (мм², %).

№	Группы животных	Площадь поражения	%
1	Интакт	0	---
2	ПЭ/КС	0	---
3	ПЭ/БС	0	---
4	Этанол	109,88±18,36	---
5	Этанол + ПЭ/БС	18,52±5,65*	83,3
6	Этанол + ПЭ/КС	25,33±8,66*	76,9

* - достоверно по сравнению с этанолом

Полученные в нашей работе данные согласуются с данными литературы о том, что в развитии этанольного повреждения слизистой желудка важную роль играет ГлП, тогда как каталаза практически не вовлечена [3].

Таблица 2. Влияние полифенольных концентратов из семян винограда белых (ПЭ/БС) и красных (ПЭ/КС) сортов на содержание ТБК-реактивных продуктов и активность ГлП в слизистой желудка крыс.

№	Группы животных	Содержание ТБК-реактивных продуктов нмоль/мг белка	Активность ГлП МЕ/мг белка
1	Интакт	0,038±0,06	423,11±61,25
2	ПЭ/КС	0,035±0,05	454,38±44,18
3	ПЭ/БС	0,040±0,06	412,96±59,18
4	Этанол	0,551±0,136*	191,53±32,16*

5	Этанол + ПЭ/БС	0,217±0,054**	463,06±63,06**
6	Этанол + ПЭ/КС	0,331±0,068**	440,12±39,13**

* - достоверно по сравнению с интактом

** - достоверно по сравнению с этанолом

Предварительное введение животным полифенольных экстрактов, полученных из семян винограда культурного красных и белых сортов, значительно снижало содержание ТБК-реактивных продуктов в слизистой желудка, однако полностью не нормализовало данный показатель (табл. 2). Большую активность в данном случае проявил полифенольный концентрат из семян винограда белых сортов.

Таблица 3. Влияние полифенольных концентратов из семян винограда белых (ПЭ/БС) и красных (ПЭ/КС) сортов активность СОД и каталазы в слизистой желудка крыс.

№	Группы животных	Активность СОД, МЕ/мг белка	Активность каталазы, Кат/г ткани
1	Интакт	64,28±5,59	4,23±0,95
2	ПЭ/КС	70,43±3,84	4,38±0,78
3	ПЭ/БС	68,76±7,19	4,96±1,18
4	Этанол	40,08±0,136*	5,53±0,96
5	Этанол + ПЭ/БС	87,73±17,78**	4,66±0,96
6	Этанол + ПЭ/КС	70,01±9,28**	4,40±1,13

* - достоверно по сравнению с интактом

** - достоверно по сравнению с этанолом

Профилактическое введение полифенольных концентратов из семян винограда оказывало нормализующее действие на активность других ферментов: ГлП и СОД, (табл. 2, 3). При этом большую активность также проявлял полифенольный концентрат, полученный из семян винограда белых сортов. Показатели перекисного окисления, коррелировали с состоянием слизистой желудка экспериментальных животных. Так после введения полифенольных концентратов площадь поражения слизистой желудка значительно уменьшалась (табл. 1).

Более выраженное действие полифенольных концентратов из семян винограда белых сортов может быть связано с более высоким содержанием проантоцианидинов в данном виде концентратов, которые обладают чрезвычайно высокой антиоксидантной активностью [9].

Полученные данные свидетельствуют о вовлечении процессов свободнорадикального окисления в развитии этанольного поражения слизистой желудка. Получены результаты, подтверждающие гастропротективное действие полифенольных концентратов, полученных из семян винограда культурного. Наблюдаемые эффекты изучаемых полифенольных концентратов могут быть опосредованы регуляцией активности ферментов антиоксидантной защиты – СОД и ГлП.

ВЫВОДЫ

1. Интенсивность процессов свободнорадикального окисления коррелирует со степенью развития этанольного поражения желудка.
2. Результаты исследования подтверждают гастропротекторное действие полифенольных концентратов, полученных из семян винограда культурного.
3. Полифенольные концентраты, полученные из семян винограда культурного, нормализуют активность ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы на фоне этанольного поражения слизистой желудка.

Литература

1. Дворщенко К.О., Бервен О.Л., Гайда Л.М., Степанов Ю.В. Антиоксидантная система гепатоцитов шурив за умов виразкових уражень шлунку // Фізика живого. - 2009. - Т. 17, № 2. - С.98-101.
2. Методы биохимических исследований/ Под. Ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.
3. Alimi H., Hfaiedh N., Bouoni Z., Hfaiedh M., Sakly M., Zourgui L., Rhouma K.B. Antioxidant and antiulcerogenic activities of *Opuntia ficus indica* f. *inermis* root extract in rats // *Phytomedicine*. - 2010. - vol. 17, no 14. – P. 1120-1126.
4. Cochran R.A., Stefanko J., Moore C., Saik R. Dimethylsulfoxide protection against gastric stress ulceration.// *Surg. Forum*. – 1982. – vol. 28. – P. 159—161.
5. Girotti A.W. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. // *J Lipid Res*. – 1998. - vol. 39, no 8. – P. 1529-1542.
6. Gutteridge J.M. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage // *Clin. Chem*. – 1995. – Vol. 41. – P. 1819-1828.

7. Kanoko H., Ryoji K., Mikio I. Anti-ulcer effect of tea catechin in rats // Biol. Pharm. Bull. – 2006. – vol. 29, no 11. – P. 2206—2213.
8. Kanter M., Demir H., Karakaya C., Ozbek H. Gastroprotective activity of *Nigella sativa* L oil and its constituent, thymoquinone against acute alcohol-induced gastric mucosal injury in rats // World Journal of Gastroenterology. – 2005. - vol. 11, no. 42. - P. 6662–6666.
9. Repetto M.G., Llesuy S.F. Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. -2002. – vol. 35. – P. 523-534
10. Winters A.L., Minchin F.R. Modification of the Lowry assay to measure proteins and phenols in covalently bound complexes // Anal Biochem. – 2005. - vol. 346, no. 1. - P. 43-48.

ВИВЧЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ ТАБЛЕТОК ФАМОТИДИНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Кліщ І.М., Демчук М.Б., Куліцька М.І.
Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я.Горбачевського, м. Тернопіль

Одне з провідних місць у клініці ускладнень медикаментозної терапії займають ураження шлунково-кишкового тракту. Існує багато фармакологічних груп ліків, що чинять ульцерогенну дію. Так, прийом глюкокортикостероїдів, ацетилсаліцилової кислоти і інших нестероїдних протизапальних засобів призводить до виникнення ерозій і поверхневих виразок [1, 4, 9].

Патогенез виразкової хвороби дуже складний і уявлення про нього постійно змінюються. Ключовою ланкою виразкування залишається порушення рівноваги між здатністю кислотно-пептичного чинника до ураження і резистентністю гастродуоденальних тканин [11].

Однією з ланок патогенезу захворювань шлунково-кишкового тракту також вважають неконтрольоване підсилення процесів вільнорадикального окислення ліпідів на тлі виснаження захисних протирадикальних систем [10]. Тому пошук нових методів і засобів лікування, які, разом з хорошою противиразковою ефективністю мали б невисоку частоту побічних ефектів, триває.

Підвищення ефективності базисної терапії антисекреторними препаратами досягається шляхом їх комбінування із середниками, що проявляють виражені антиоксидантні, репаративні та протизапальні властивості [4]. Тому нами запропоновано склад і технологію лікарського засобу на основі одного з найпоширеніших H_2 -гістаміноблока-торів фамотидину та тіотриазоліну [3, 7].

Мета роботи – дослідження противиразкової активності таблетованого лікарського засобу, що містить фамотидин з тіотриазоліном.

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження проведено на білих безпородних щурах-самцях середньої маси 180-220 г. Тварин утримували в умовах віварію на стандартному водно-харчовому раціоні. Усі маніпуляції на тваринах проводили під гексеналовим наркозом, відповідно до Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та інших наукових цілей.

Для отримання субхронічного ерозивно-геморагічного ураження шлунка використовували ацетилсаліцилову кислоту, яку дослідним щурам вводили за схемою, що передбачає 5-разове внутрішньошлункове введення у вигляді суспензії на 2 % розчині крохмалю протягом трьох діб в дозі 150 мг/кг [5]. Введення коригуючих чинників тваринам, яким здійснювали моделювання хронічної „аспіринової” виразки розпочинали через добу після введення ulcerогенного агента і продовжували 21 день.

Тварин розподілили на чотири групи. Перша група тварин була інтактною. У щурів другої групи (контроль) моделювали виразку шлунка і корекцію не проводили. Тварини третьої групи, починаючи з другої доби після моделювання виразки, отримували фамотидин внутрішньошлунково у дозі 300 мкг/кг маси тварини. У тварин четвертої групи моделювали виразку шлунка, проводили корекцію досліджуваним препаратом, що містив фамотидин з тіотриазоліном.

На 7-му, 14-ту та 21-шу доби експерименту проводили евтаназію тварин, вилучали шлунки і проводили макроскопічний огляд слизової оболонки шлунка (СОШ). Вираженість терапевтичного ефекту оцінювали за динамікою зміни площі виразок, а також підраховували кількість виразок, відсоток тварин з виразками і виразковий індекс (ВІ) за формулою:

$$VI = (C \times T) / 100,$$

де, С – кількість виразок або ерозій;

Т – кількість тварин з виразками.

При дослідженні механізмів противиразкової дії визначали інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) за накопиченням в гомогенаті тканини шлунка дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА). Визначення ДК ненасичених жирних кислот, що характеризують початкові стадії ПОЛ, проводили шляхом екстракції ліпідів сумішшю гептан-ізопропанол. Концентрацію МДА визначали спектрофотометричним методом, який ґрунтується на утворенні в кислому середовищі при високій температурі триметинового комплексу МДА з тіобарбітуровою кислотою, що має максимум поглинання при 532 нм [8]. Стан антиоксидантної системи

оцінювали за вмістом відновленого глутатіону (ВГ) [6].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Достовірними вважали результати при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. При макроскопічному огляді у більшості тварин контрольної групи вміст шлунка представляв собою масу зі згустками крові. СОШ у всіх тварин, як правило з набряком і ділянками крововиливів. У більшості тварин виявляються ушкодження шлунка в ділянці малої кривизни розміщені ближче до пілоричного відділу. Приблизно у 30 % тварин зустрічаються поодинокі глибокі виразки, що кровоточать розміром 2×3 і 2×4 мм. У інших тварин ушкодження менші по величині, але їх кількість значно більша.

Площа виразок і ерозій на слизовій оболонці тварин контрольної групи на 7-му добу від початку експерименту становила $31,5 \pm 2,8$ мм². При корекції засобом, що містить фамотидин ми зафіксували достовірне зменшення цього показника, що у відсотковому відношенні становило 37,4 %. Призначення ж досліджуваного засобу було ще ефективнішим і супроводжувалось зниженням площі виразок і ерозій до 24,1 % від рівня контролю. Аналогічна тенденція зберігалась і у наступні терміни, які ми обрали для дослідження (табл.1.)

Таблиця 1. Динаміка змін площі виразок і ерозій у тварин з субхронічним ерозивно-геморагічним ураженням шлунка, ($M \pm m$).

Умови досліджу	Площа виразок і ерозій, мм ²		
	7 доба	14 доба	21 доба
Інтактні тварини	–	–	–
Контрольна група (виразки без лікування)	$31,5 \pm 2,8$	$15,2 \pm 2,2$	$6,9 \pm 1,2$
Тварини, ліковані засобом, що містить фамотидин	$11,8 \pm 2,4$	$6,5 \pm 1,7$	$2,3 \pm 0,6$
Тварини, ліковані досліджуваним засобом, що містить фамотидин з тіотриазоліном	$7,6 \pm 0,9$	$3,9 \pm 0,8$	$1,2 \pm 0,2$

Розрахунок ВІ (табл. 2) показав, що у тварин контрольної групи на 7-му добу експерименту він становив 0,55 з подальшим зниженням до 0,21 на 21 добу.

Таблиця 2. Динаміка змін деяких характеристик виразкування у тварин з субхронічним ерозивно-геморагічним ураженням шлунка, ($M \pm m$)

Умови досвіду	Стан слизової оболонки шлунка								
	С, кількість виразок і ерозій			% тварин з виразками і ерозіями			ВІ, виразковий індекс		
	7 доб а	14 доба	21 доба	7 доба	14 доба	21 доба	7 доба	14 доба	21 доба
Інтактні тварини	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Контрольна група	9,2±0,7*	8,8±0,4*	4,2±0,2*	100*	100*	70,8*	0,55*	0,53*	0,21*
Тварини, ліковані засобом, що містить фамотидин	6,4±0,5*	4,1±0,2**	1,2±0,1*	83,3**	50,0**	33,3**	0,32**	0,26**	0,024**
Тварини, ліковані досліджуваним засобом, що містить фамотидин з тіотриазоліном	3,9±0,3*	1,1±0,1**	0**	66,6**	16,7**	0**	0,16**	0,011**	0**

Примітки: 1. * - зміни достовірні відносно інтактних тварин;
2. ** - зміни достовірні відносно контролю

Корекція фамотидином супроводжувалась достовірним зниження ВІ до 0,32 на 7-му добу, а до 21-ої до 0,024. У тварин досліджуваної групи, яким вводили досліджуваний засіб зміни були ще більш виражені і достовірно відрізнялись як від контролю, так і від тварин, яким проводилась корекція фамотидином, а до 21-ої доби він взагалі не визначався.

Таким чином, комбінація фамотидину і тіотриазоліну має позитивний ефект щодо показників, що характеризують ступінь виразкування. Наступним етапом нашого дослідження було вивчення деяких метаболічних процесів, що найчастіше порушуються за умов виразкування

СОШ. З цією метою ми визначали інтенсивність ПОЛ за вмістом ДК і МДА, а також концентрацію ВГ – як опосередкованого показника стану глутатіонової ланки антиоксидантної системи.

З табл. 3 видно, що патологічний процес в СОШ супроводжується значним збільшенням інтенсивності ПОЛ, що свідчить про зниження антиоксидантної активності і порушення цілісності клітинних мембран. Так, в уражених тварин рівень ДК в сироватці крові підвищився в 1,8 раза у порівнянні з інтактними тваринами.

Відомо, що при активації ПОЛ інтенсивно використовується ВГ, необхідний для знешкодження токсичних продуктів цієї реакції [2]. Між тим, ми виявили, що концентрація ВГ в сироватці крові тварин з пептичною виразкою достовірно знижувався, складаючи 35,4 % від такого для інтактних тварин.

Введення препарату, що містив фамотидин (3-я група тварин) супроводжувалось лише частковою нормалізацією рівня продуктів ПОЛ, причому в сироватці крові цієї групи щурів практично не змінюється вміст ВГ.

У 4-ій групі тварин спостерігали достовірне зниження вмісту продуктів ПОЛ (МДА і ДК), у порівнянні з таким для тварин з експериментальною виразкою, а також виражене посилення функціональної активності антиоксидантної системи на що вказує достовірне в порівнянні з нелікованим контролем підвищення вмісту ВГ майже у 2,5 раза.

Таблиця 3. Динаміка вмісту продуктів ПОЛ і ВГ в сироватці крові щурів в умовах експерименту ($M \pm m$)

Параметри	I Інтактні тварини	II Контрольна група (виразки без лікування)	III Тварини, ліковані засобом, що містить фамотидин	IV Тварини, ліковані досліджуванім засобом
МДА, мкмоль/л	0,72±0,08	0,89±0,03	0,82±0,01**	0,76±0,02* *
ДК, мкмоль/л	0,049±0,009	0,090±0,005*	0,074±0,001**	0,059±0,003**
ВГ, ум. од.	42,67±12,7	15,10±3,3*	19,48±1,2**	37,8±5,5**
Примітки: * - відмінності достовірні відносно інтактних тварин (група 1);				

** - відмінності достовірні відносно тварин з нелікованою патологією (група 2).

Таким чином, аналіз стану ПОЛ і глутатіонової ланки антиоксидантної системи в сироватці крові тварин свідчить про участь антиоксидантного ефекту тіотриазоліну в реалізації його лікувальної дії.

Висновки

1. Лікування тварин з хронічною „аспіриною” виразкою шлунка досліджуванним засобом, що містить фамотидин з тіотриазоліном забезпечувало більш виражену противиразкову дію у порівнянні з фамотидином.

2. Лікувальна дія таблетованого препарату на основі фамотидину з тіотриазоліном в умовах субхронічного ерозивно-геморагічного ураження шлунка реалізується завдяки пригніченню активності процесів перекисного окислення ліпідів, що проявляється вірогідним зменшенням концентрації дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду, а також підвищенням вмісту відновленого глутатіону.

Література

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. (2-е изд., испр. и доп.). – М.: Эксмо, 2008. – 256с.

2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Пероксидное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Медицина – 1972. – 252 с.

3. Демчук М.Б., Грошовий Т.А. Оптимізація складу й технології таблеток фамотидину з тіотриазоліном // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т.12, №5. – С.218-220.

4. Довідник лікарських засобів України 2010 [Електронний ресурс]: за даними Держ. Фармакологічного Центру / МОЗ України, 2010. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/liki.php>

5. Доклинические исследования лекарственных средств / Под ред. Стефанова А. В. – Киев: Изд. дом. „Авиценна”, 2002. – 562с.

6. Круглікова Г.О., Штутман І.М. Глутатіонпероксидазна та глутатіонредуктазна активність печінки щурів після введення селеніту натрію // Укр. біохім. журн. – 1976. – № 2. – С. 227–233.

7. Пат. № 53205 Україна, МПК А61К 9/20, А61К 31/41 Таблетований, вкритий оболонкою, засіб антисекреторної дії / Демчук М.Б., Грошовий Т.А., Вронська Л.В., Кліщ І.М., Кучеренко Л.І.: заявник і патентовл. ТзОВ «Науково-виробниче об'єднання «Фарматрон»». – u201004233; заявл. 12.04.2010; опубл. 27.09.2010; Бюл. №18.

8. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Т. Метод определения малонового

диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина – 1977. – С. 66–68.

9. Філіпов Ю. О. Хвороби органів травлення в Україні: якість медичної допомоги населенню // Новости медицины и фармации. – 2008. – №239. – Режим доступу до журн.: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-4836/>.

10. Яковлева Л.В., Сахарова Т.С., Бунятян Н.Д., Чікіткіна В.В. Перекисне окиснення ліпідів та антиоксиданти при виразковій хворобі шлунка // Клінічна фармація. – 1999. – Т.3., №1. – С.27–29.

11. Soll A. Medical treatment of peptic ulcer disease // JAMA. – 1996. – V. 275. – P.622-629.

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВАГІТНИХ В УМОВАХ СТАЦІОНАРУ

Коваленко Е.О., Сятиня М.Л., Сятиня В.А.

Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця, м. Київ
Ужгородський національний університет, м. Ужгород

За останні роки в Україні спостерігається стійке зростання захворювань, що ускладнюють перебіг вагітності, пологів та післяпологовий період. Цей фактор призводить до народження недоношених або функціонально незрілих дітей, а також новонароджених із затримками внутрішньоутробного розвитку. За даними Центру медичної статистики в структурі екстрагенітальної патології вагітності переважають кровотечі різного генезу, набряки, протеїнурія та гіпертензивні розлади, хвороби сечостатевої системи та системи кровообігу.

Тому, особливого значення набувають дослідження пов'язані з ефективністю, безпекою та економічною обґрунтованістю фармакотерапії акушерських та екстрагенітальних патологій. Проблема лікарського забезпечення жінок в другій половині вагітності і при пологах є актуальною і вимагає організаційно-економічного обґрунтування та комплексного вирішення в методологічному плані.

Матеріали та методи дослідження. Базою експериментального дослідження був Київський міський пологовий будинок №7 (КМПБ №7) та Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини (КМЦРПМ). Об'єктами дослідження були листки лікарських призначень за 2006-2009 роки. Всього проаналізовано 1887 листків призначень. Кожну історію хвороби аналізували за такими параметрами: вік хворої, термін перебування в стаціонарі, ускладнення під час вагітності та пологів, кількість лікарських засобів, що

1	Показник	Київський міський пологовий будинок №7					Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини				
		200 6	200 7	200 8	2009	Всь о-го	200 6	200 7	200 8	2009	Всь о-го
	перебування в стаціонарі, дні:										
	мінімальний	1	1	1	1	1	3	5	3	3	3
	максимальний	21	22	30	18	30	15	14	21	17	21
	середній	5,4	5,8	6,9	6,1	6	6,7	9,4	9,8	9,4	8,8
4	Ускладнення вагітності та пологів, од.										
	мінімальна кількість	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	максимальна кількість	4	4	5	5	5	3	4	4	4	4
	середнє	1,5	1,4	2,6	2,4	2,0	1,5	1,5	1,9	1,8	1,7
5	Кількість лікарських засобів призначених одній жінці, шт.										
	мінімальна	0	1	0	0	0	4	1	3	1	1
	максимальна	21	12	15	19	21	9	8	7	9	9
	середня	5,1	4,8	6,8	7,1	5,9	5,8	5,24	4,3 7	4,8	5,1

Проаналізувавши історії хвороб КМПБ №7 було визначено групи ускладнень за Міжнародною класифікацією хвороб Десятого перегляду (МКХ10). За даною класифікацією було відмічено 979 випадків ускладнень і 51 діагноз. Найчастіше спостерігались «D50 Залізодефіцитна анемія» і «O60 Передчасні пологи», що склали, в середньому, по 16,81%, «O42 Передчасний розрив плідних оболонок» – 13,81%, «O20 Кровотечі в ранні строки вагітності» – 12,12%. Згідно аналізу історій хвороб КМЦРПМ було відмічено 1590 випадків ускладнень, при цьому було поставлено 24 діагнози за МКХ10.

Серед них найбільш чисельними групами є «O20 Кровотечі в ранні строки вагітності», які складають 28,21%, «O60 Передчасні пологи» – 16,08%, «O43 Плацентарні порушення» – 7,31% та «O12 Викликани

вагітністю набряки» – 7,19%. «D20 Залізодефіцитні анемії» склали меншу кількість, ніж в КМПБ №7 – 5,75%. Таким чином в обох закладах охорони здоров'я найчастішими ускладненнями були – загроза переривання вагітності та анемії.

За результатами аналізу фармакотерапії ускладнень вагітності та пологів в досліджуваних стаціонарах було встановлено, що в КМПБ №7 було призначено 2699 лікарських препаратів, що відносяться до 39 терапевтичних груп. В КМЦРПМ було встановлено 6351 призначення лікарських препаратів з 21 терапевтичної групи. Найчастіше хворим призначали «B05 Кровозамінники і перфузійні розчини», «A05 Препарати для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів», «N05 Психолептики», «A11 Вітаміни», «A03 Засоби для лікування функціональних розладів ШКТ», «G02 Інші засоби, що застосовуються в гінекології» (Рис. 1.).

На наступному етапі дослідження вивчалися перелік та кількість призначень лікарських препаратів окремих терапевтичних груп АТС класифікаційної системи в досліджуваних стаціонарах. Так, Хофітол призначався в КМПБ №7 у 85,5% випадків, та в КМЦРПМ у 40% випадків від загальної кількості призначень лікарських препаратів даної групи, Ессенціале (розчин для ін'єкцій) – в 11,6% та в 60% випадків відповідно. Серед психолептиків найчастіше призначали Персен та Фітосед. Такі вітамінні препарати як Прегнавіт та Магне-В6 застосовували в 25% та 56,9% випадків відповідно. З стимуляторів гемопоезу в КМПБ №7 найчастіше призначали Гіно-тардиферон – у 29,6%; у КМЦРПМ - Фолієву кислоту (41,9%).

Аналіз вартісних показників фармакотерапії у досліджуваних стаціонарах показав, що вартість фармакотерапії однієї пацієнтки, в середньому, склала 86,61 грн в КМПБ №7 та 29,5 грн в КМЦРПМ при варіації від 6,73 грн до 349,67 грн в КМПБ №7 та від 6,63 грн до 94,95 грн в КМЦРПМ. Вартість фармакотерапії на 1 ліжко-день в КМПБ №7 склала 16,74 грн, а в КМЦРПМ – 3,8 грн відповідно.

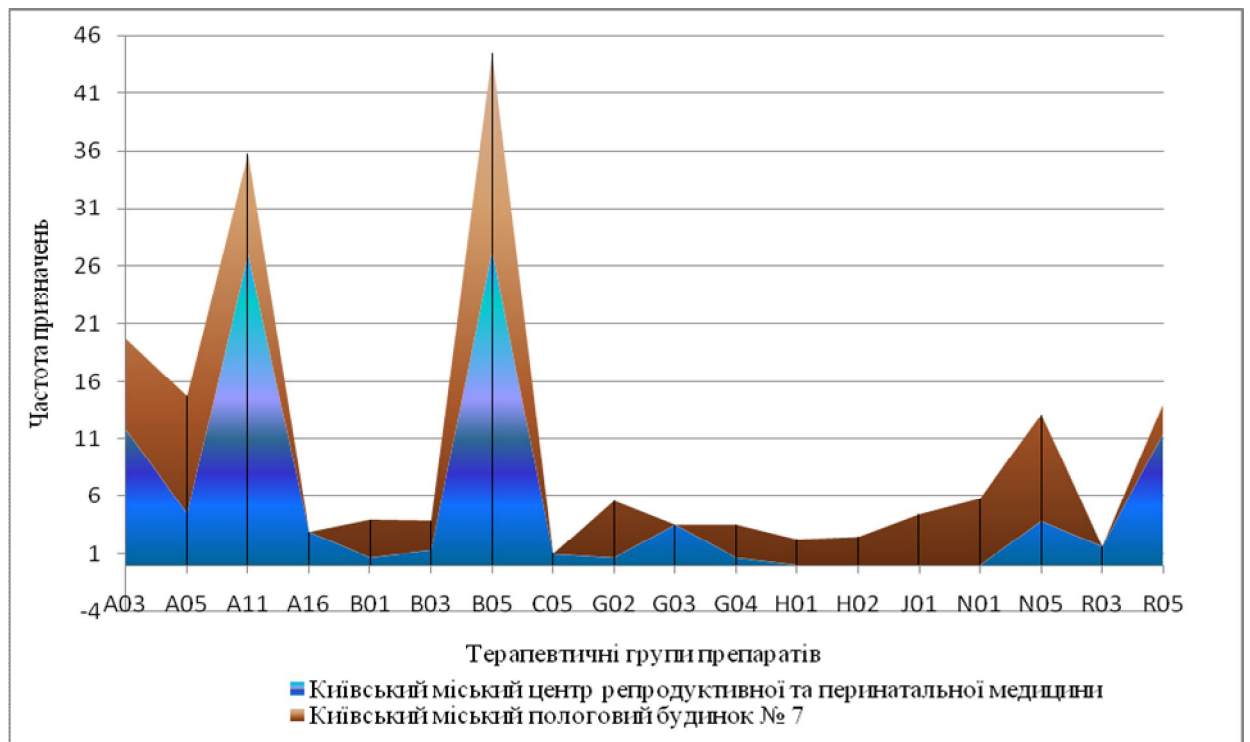


Рис. 1. Призначення лікарських препаратів за терапевтичними групами.

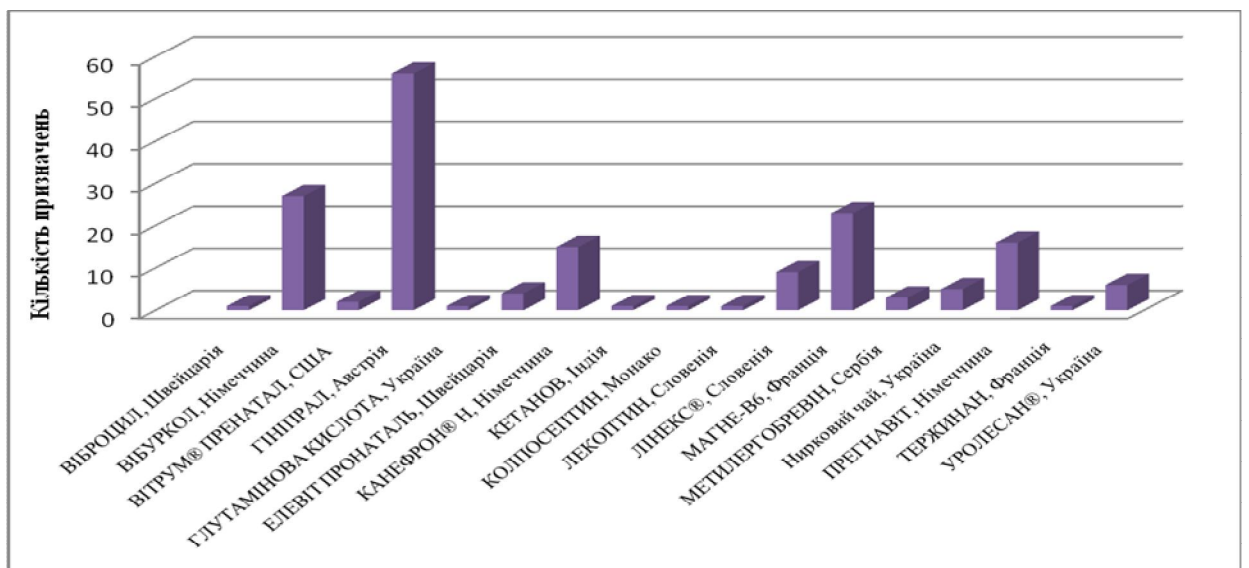


Рис. 2. Кількісна характеристика лікарських препаратів, призначених у КМГБ №7 і КМЦРПМ у 2009 році, які не входять до Переліку...

Досліджувані лікарські препарати були порівняні з Переліком лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади і установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного бюджету. Було встановлено, що 21,83% призначених лікарських засобів не входять до зазначеного Переліку. Ці препарати склали в середньому 29,69% від вартості фармакотерапії однієї пацієнтки, тобто ця частина фармакотерапії забезпечувалася не за рахунок державних гарантій безоплатної медичної допомоги.

Встановлено, що найчастіше у 2009 році в досліджуваних стаціонарах із лікарських препаратів, що входять до Переліку... призначались Гініпрал, Магне В-6, Канефрон, Вібуркол та інші. (Рис. 2).

Нами також досліджена сумарна вартість лікарських препаратів різних терапевтичних груп, що використовуються в досліджуваних стаціонарах. З них найбільшу частину вартості складають «В05 Кровозамінники і перфузійні розчини» – біля 28% від загальної вартості призначуваних препаратів в КМПБ №7 та біля 17% відповідно в КМЦРПМ. Найдорожчими виявились «А05 Препарати для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів», «G02 Інші засоби, що застосовуються в гінекології».

Висновки

1. Встановлено, що найбільші витрати на лікування ускладнень вагітності та пологів пов'язані з лікарськими засобами таких груп: «В05 Кровозамінники і перфузійні розчини» «А05 Препарати для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів», «G02 Інші засоби, що застосовуються в гінекології».
2. Запропоновано при визначенні потреби в лікарських засобах для корекції патологічних станів вагітних використовувати комплексний підхід, враховуючи як акушерські так і екстрагенітальні патології.

Література

1. Громовик Б. П., Филипенко Є. С., Семашко Є. І. Аналіз лікарського забезпечення хворих на цукровий діабет в умовах стаціонару //Провизор.— 2004.— № 17.— С.17–24.
2. Дячишин В. И. Анализ лекарственного обеспечения больных артериальной гипертензией в условиях стационара // Провизор.— 1999.— № 13.— С. 20–23.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В. Разработка методов определения потребности в лекарственных средствах// Провизор. - 1999. - №17. - С.35-39.
4. Наказ МОЗ України від 25.03.2004 р. № 157«Про внесення змін до Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів».
5. Наказ МОЗ України від 31 грудня 2004 року №676 Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги.

ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ТА АНТИЦИТОЛІТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ВОДНОГО

ЕКСТРАКТУ ЛИСТКІВ КУКУРУДЗИ

Кононенко А.Г., Малоштан Л.М., Ткаченко М.Ф., Мудрик І.М.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Надмірне зростання інтенсивності процесів ліпопероксидації відіграє роль неспецифічного патогенетичного механізму, що обумовлює ураження тканин та посідає одне з головних місць у розвитку багатьох форм нозологій. Останнім часом все більшу увагу приділяють проблемі пошуку лікарських субстанцій, які виявляють антиоксидантні властивості. Особливо це стосується субстанцій рослинного походження, що містять у своєму складі поліфенольні сполуки, які здатні зворотно окиснюватися та знешкоджувати вільні радикали та запобігати розвитку синдрому ліпопероксидації.

Враховуючи наявність поліфенольних сполук у складі водного екстракту листків кукурудзи (ВЕЛК), метою нашого дослідження стало вивчення його антиоксидантної та антицитолітичної дії.

Матеріали та методи. Експериментальною моделлю для дослідження антиоксидантної та антицитолітичної дії ВЕЛК було обрано гострий тетрахлорметановий гепатит у щурів [1]. Ураження печінки тетрахлоретаном – класична модель, так званих, вільнорадикальних патологій, є найбільш застосовуваною для вивчення антиоксидантних властивостей фармакологічно активних речовин [1, 4, 6, 7]. Провідна роль печінки у знешкодженні ксенобіотиків визначає високу ймовірність ініціації вільнорадикального окиснення за участю ферментних систем гепатоцитів та ушкодження самого органу. Тому модельні патології печінки вважаються найбільш показовими та прийнятними під час доклінічного вивчення антиоксидантних властивостей фармакологічно активних субстанцій.

Досліди було проведено на статевозрілих білих нелінійних щурах-самцях вагою 180-200г. Патологію відтворювали шляхом внутрішньошлункового введення 50% олійного розчину тетрахлорметану у дозі 10мл/кг маси тіла тварини одноразово [1]. Для вивчення антиоксидантної та антицитолітичної активності ВЕЛК були обрані дози 25, 50 та 100 мг/кг. Досліджуваний екстракт вводили внутрішньошлунково за годину до та через дві години після введення отрути. В якості референс-препарату був використаний вітчизняний антиоксидант – силібор, що його також вводили за годину до та через дві години після введення тетрахлорметану, в дозі 25 мг/кг (ЕД₃₀). Тварин наступної доби декапітували під хлоралозоуретановим наркозом. Розрахунок антиоксидантної активності проводили за рівнем ТБК-реактивів у гомогенаті печінки, які визначали колориметричним

методом [4, 5]. У сироватці крові визначали активність аланін амінотрансферази (АлАТ) – високочутливого показника цитолізу гепатоцитів [3].

Результати та їх обговорення. Введення дослідним тваринам тетрахлорметану спричинило значну інтенсифікацію вільно радикальних процесів, що виявилось підвищенням рівня ТБК-реактантів у гомогенаті печінки відносно групи інтактного контролю майже в три з половиною рази та гіперферментією АлАТ – активність цього ферменту у сироватці крові підвищилась в два рази порівняно з інтактними тваринами. З наведених в таблицях даних видно, що в дозі 25 мг/кг ВЕЛК не виявляв суттєвої антиоксидантної дії (табл. 1.).

Незначну ефективність екстракту у низьких дозах можна пояснити невисоким вмістом поліфенолів у складі екстракту. В дозах 50 мг/кг та 100 мг/кг досліджуваний екстракт виявляв значно виразнішу активність ніж препарат порівняння силібор в дозі 25 мг/кг та в однаковому ступені гальмував розвиток стану гіперліпопероксидації, знижуючи вміст третинних продуктів ПОЛ на 84,14% та 84,87%, відповідно.

Варто зазначити, що вміст ТБК-реактантів у тканині печінки тварин, яким вводили екстракт листя кукурудзи в дозах 50 мг/кг та 100мг/кг статистично не відрізнявся від показників інтактної групи та був достовірно нижчим за їхній рівень у тварин, лікованих силібором.

Препарат порівняння – силібор у дозі 25 мг/кг також зменшував (на 46,81%), обумовлене дією тетрахлорметану, накопичення ТБК-реактантів у тканині печінки піддослідних тварин, але в меншому ступені, ніж ВЕЛК в дозах 50 та 100мг/кг.

Таблиця 1. Антиоксидантна активність водного екстракту листків кукурудзи в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту у щурів (n=6).

Умови досліджу	Показник	
	ТБК-реактанти, мкмоль/г	Антиоксидантна активність, %
Інтактний контроль	31,94± 5,89	—
Контрольна патологія	104,06±14,06*	—
ВЕЛК, 25мг/кг	84,86±7,10*	26,62
ВЕЛК, 50мг/кг	43,38± 3,52 **/**	84,14
ВЕЛК, 100мг/кг	42,84±3,42 **/**	84,87
Силібор, 25 мг/кг	70,30±5,58**/**	46,81

Примітки:

1. * - розбіжність достовірна по відношенню до групи інтактного контролю ($p \leq 0,05$);
2. ** - розбіжність достовірна по відношенню до групи контрольної патології ($p \leq 0,05$);
3. *** - розбіжність достовірна по відношенню до референс-препарату

силібору ($p \leq 0,05$);

4. n – кількість тварин у кожній групі.

Нами також було встановлено, що при застосуванні ВЕЛК на тлі гострого тетрахлорметанового ураження печінки, оксидативний статус органу змінювався відповідно до виразності синдрому цитолізу. Це, ймовірно, є свідченням того, що провідним механізмом антицитолітичної дії ВЕЛК є гальмування процесів ПОЛ. Експериментальні дані свідчать, що ВЕЛК в дозі 25 мг/кг так само мало впливав на розвиток цитолітичного синдрому та не призводив до статистично значущого зниження активності маркерного ферменту цитолізу АлАТ у сироватці крові дослідних тварин (табл. 2.).

Введення дослідним тваринам ВЕЛК в дозах 50 мг/кг та 100 мг/кг призводило до зменшення активності АлАТ, порівняно з нелікованими тваринами, на 72,04% та 69,68%, відповідно. Дещо менш виразний вплив на розвиток синдрому цитолізу чинив силібор в дозі 25мг/кг, який зменшував активність АлАТ на 56,99%.

Таблиця 2. Антицитолітична активність водного екстракту листків кукурудзи в умовах гострого токсичного ураження печінки (n=6).

Умови досліджу	Показник	
	АлАТ, ммоль/год×л	Антицитолітична активність, %
Інтактний контроль	0,80±0,01	—
Контрольна патологія	1,73±0,07*	—
ВЕЛК, 25мг/кг	1,45±0,02**/**	30,11
ВЕЛК, 50мг/кг	1,06±0,06**/**/**	72,04
ВЕЛК, 100мг/кг	1,08±0,04**/**/**	69,89
Силібор, 25 мг/кг	1,20±0,07**/**	56,99

Примітки:

1. * - розбіжність достовірна по відношенню до групи інтактного контролю ($p \leq 0,05$);

2. ** - розбіжність достовірна по відношенню до групи контрольної патології ($p \leq 0,05$);

3. *** - розбіжність достовірна по відношенню до силібору ($p \leq 0,05$);

4. n – кількість тварин у кожній групі.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про виразні антиоксидантні та антицитолітичні властивості ВЕЛК. Нами також було встановлено, що найвиразніший вплив на перебіг процесів пероксидації та розвиток синдрому цитолізу досліджувана субстанція виявляє в дозі 50мг/кг, і подальше збільшення дози не супроводжується

підвищенням ефективності.

Висновки

1. Встановлено, що в умовах гострого тетрахлорметанового ураження печінки водний екстракт листків кукурудзи в дозі 50мг/кг чинить достовірно виразніший антиоксидантний ефект ніж препарат порівняння силібор.

2. Водний екстракт листків кукурудзи в дозі 50 мг/кг дещо перевищував за антицитолітичною активністю референс-препарат силібор.

Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова – К.: Авіцена. – 2001. – 528с.

2. Дроговоз С.М. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств / С.М. Дроговоз, С.И. Сальникова, Н.П. Скакун, В.В. Слышков // Издание официальное. – Киев: ФК МЗ Украины, 1994.

3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностики: в 2т / В.С. Камышников.— Мн.: Беларусь, 2002. – Т.2.- 463 с.

4. Методические указания по изучению антиоксидантной активности фармакологических веществ / В.Г. Макаров, М.Н. Макарова, Л.Д. Смирнов и др. // Ведомости НЦ ЭСМП. – 2007. - № 2. – С. 96-103.

5. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д.Стальная, Т.Г. Гавришвили // современные методы в биохимии. – 1997. – С. 66-68.

6. Bordas E. The effects of flavonoid derivatives in acute toxic hepatitis induced experimentally in white rats / E. Bordas, E. Bretter, E. Andonescu // Farmacia. – 1990. – Vol.38, №3-4. – P.317-333.

7. Brizgina T.M. The influence of arachidonic acid metabolism inhibitors on immune response, monooxygenase system and lipid peroxydation in spleen and liver in mice with toxic hepatic / T.M. Brizgina, L.I. Alexyuk, T.V. Martinova // Arch. of Pharmacol. – 1998. – Vol. 358, № 1. – P. 349.

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 7-АЛКИЛ-8-ПИПЕРАЗИНО-3-МЕТИЛКСАНТИНОВ НА ВИСЦЕРАЛЬНУЮ СТИМУЛЯЦИЮ И ТЕЧЕНИЕ ФЛОГОГЕННОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

Корниенко В.И., Таран А.В., Романенко Н.И. Рак Т.М.,

Харьковская государственная зооветеринарная академия
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Механизм развития боли при ревматических заболеваниях имеет воспалительную природу и определяется раздражением ноцицепторов медиаторами, высвобождающимися при повреждении тканей (воспаление, травма, ишемия и др.) или патологическими нарушениями в нервной системе [2].

В живом организме эндогенные медиаторы обладают способностью стимулировать ноцицепторы афферентных волокон, а другие увеличивают возбудимость их к различным раздражающим стимулам.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) применяемые для купирования болевого синдрома подавляют синтез медиаторов боли и воспаления. Противовоспалительный и анальгетический эффект НПВП связан с подавлением циклооксигеназы (ЦОГ-1), что приводит к нарушению синтеза простагландинов класса E и развитию в слизистой оболочке желудка патологических процессов. НПВП также подавляют активность циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в очаге воспаления – ключевого фермента синтеза простагландинов провоспалительной активности. К развитию побочных реакций (со стороны желудочно-кишечного тракта) может приводить длительный прием НПВП, которые могут представить угрозу для здоровья больных [6-8].

Вероятность развития эрозивно-язвенного поражения при терапии НПВП зависит от исходного состояния слизистой, а также от интенсивности и длительности самой терапии. При имеющемся эрозивно-язвенном процессе в гастродуоденальной зоне продолжение терапии НПВП способствует прогрессированию язвенного процесса и развитием кровотечения и перфорации.

В связи с побочными эффектами НПВП, ограничивающих их применение у большой группы больных, ведется поиск новых фармакологических веществ, обладающих противовоспалительными свойствами.

Результаты проведенного компьютерного прогноза показали наличие у 7-алкил-8-пиперазино-3-метилксантинов противовоспалительных и анальгетических свойств.

Целью работы было изучение зависимости противовоспалительной и анальгетической активностей от структуры синтезированных веществ в ряду 7-алкил-8-пиперазино-3-метилксантинов.

Материалы и методы. Анальгетическую активность среди 7-алкил-8-пиперазино-3-метилксантинов (соед. 1-16) определяли на

модели “уксусных корчей” в опытах на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 160-185 г. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 1% водного раствора уксусной кислоты в дозе 1 мл на 100 г массы тела животного. Подсчет числа корчей проводили спустя 20 минут после внутрибрюшинного введения уксусной кислоты в течение 30 минут. Изучаемые вещества вводили внутривентрикулярно в виде 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80 в дозе 0,05 ЛД₅₀, с помощью специального металлического зонда, за 30 минут до введения уксусной кислоты. Анальгетическую активность выражали в процентах снижения числа уксусных корчей в опытных животных по сравнению с контрольными группами [1].

Антиэкссудативный эффект 7-алкил-8-пиперазино-3-метилксантинов (соед. 1-16) изучили на модели острого флогогенного отека, вызванного субплантарным введением 1% водного раствора каррагинина. Опыты проведены на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 165-180 г. Исследуемые вещества вводили в дозе 0,05 ЛД₅₀ внутривентрикулярно за 30 минут до введения флогогенного агента. Контрольным группам вводили воду. Через 30 минут под апоневроз задней лапки крысы вводили по 0,1 мл 1% водного раствора кина. Онкометром измеряли объем лапки до начала опыта и в момент максимального развития отека – через 4 часа. Антиэкссудативную активность определяли по степени уменьшения флогогенного отека у опытных крыс по сравнению с контрольными и выражали в процентах. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак (ЕД₅₀=8 мг/кг). Степень угнетения отека рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ угнетения} = \frac{U_k - U_o}{U_k} \cdot 100, \text{ где}$$

U_k и U_o соответственно объем лапки в контроле и в опыте [1, 5].

Полученные данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдент с использованием программного обеспечения “Windows-2000”, электронных таблиц Excel и пакета математической обработки Mathcad-5.0.

Результаты и их обсуждение. Результаты полученных экспериментальных исследований представлены в табл. 1. Установлено, что в ряду производных 7-алкил-8-пиперазино-3-метилксантинов (соед.1-16) большинство веществ снижают рефлекторную реакцию на химический раздражитель на 9,8-39,6%. Наибольшей анальгетической активностью обладает соединение 3 – 7- изопропил-8-пиперазино-3-метилксантин, которое в дозе 13,9 мг/кг вызывает уменьшение развития формалинового отека лапки у крыс на 37,6%.

Таблица 1. Анальгетическая активность аммониевых солей 7-алкил-8-

аминоксан-тинов (n = 7)

Соед. №	Доза, мг/кг	Анальгетическая активность		
		Количество корчей (M±m)	% к контролю	активность, %
1	9,9	41,0±4,4*	78,9	21,1
2	13,2	38,0±2,4*	73,2	26,8
3	13,9	32,4±2,9*	62,4	37,6
4	12,0	44,2±5,2	85,2	14,8
5	11,8	41,6±6,1*	80,2	19,8
6	10,4	46,8±5,9	90,2	9,8
7	8,0	45,9±4,6	88,4	11,6
8	5,2	46,8±4,9	90,2	9,8
9	14,3	43,9±5,2	84,6	15,4
10	12,6	45,0±6,1	86,7	13,3
11	12,7	45,2±5,1	87,1	12,9
12	15,6	43,1±6,2	83,0	17,0
13	15,9	44,6±5,9	85,9	14,1
14	21,9	42,8±4,7	82,5	17,5
15	37,3	41,4±5,1*	79,8	20,2
16	38,0	39,5±6,0*	76,1	23,9
Диклофена к	8,0	27,2±4,9*	52,4	47,6
Контроль	–	51,9±4,3	100	–

Примечание. « * » - достоверность различий с контролем $p < 0,05$

Замена в 7-м положении молекулы 8-пиперазино-3-метилксантина изопропильного радикала (соед. 3) на этильный (соед. 2), β -оксиэтильный (соед. 1), β -гидрокси- γ -*n*-нитрофенокси-пропильный β -диметилэтильный (соед. 5), β -гидрокси- γ -феноксипропильный (соед. 15), приводит к уменьшению анальгетического эффекта.

Результаты изучения противовоспалительной активности представлены в табл. 2. Умеренную противовоспалительную активность оказывают большинство 7-алкил-8-пиперазино-3-метилксан-тинов (соед.1-16). Соединения 1, 2, 3, 5, 15, 16 уменьшают развитие экспериментального отека лапки у крыс на 18,5-42,6%. Наибольшей противовоспалительной активностью обладает соединение 5 – 7- β -диметилэтил-8-пиперазино-3-метилксантин, который уменьшает развитие флогогенного отека лапки у крыс на 42,6%.

Таблица 2

Противовоспалительная активность аммониевых солей 7-алкил-8-аминоксантинов (n = 7)

Соед. №	Доза, мг/кг	Противовоспалительная активность		
		Количество корчей (M±m)	% к контролю	активность, %
1	9,9	0,40±0,05*	74,1	25,9
2	13,2	0,37±0,09*	68,5	31,5
3	13,9	0,42±0,04*	77,7	22,3
4	12,0	0,39±0,04*	72,2	27,8
5	11,8	0,31±0,06*	57,4	42,6
6	10,4	0,45±0,03	83,3	16,7
7	8,0	0,51±0,07	94,4	5,6
8	5,2	0,43±0,08*	79,6	20,4
9	14,3	0,46±0,05	85,2	14,8
10	12,6	0,47±0,11	87,0	13,0
11	12,7	0,51±0,07	94,4	5,6
12	15,6	0,49±0,08	90,7	9,3
13	15,9	0,45±0,09	83,3	16,7
14	21,9	0,40±0,02*	74,1	25,9
15	37,3	0,41±0,12*	75,9	24,1
16	38,0	0,44±0,16	81,5	18,5
Диклофенак	8,0	0,30±0,02*	55,5	44,5
Контроль	–	0,54±0,05	100	–

Примечание. « * » - достоверность различий с контролем $p < 0,05$

Замена диметилэтильного радикала (соед. 5) на β -гидрокси-*n*-нитрофенилэтильный (соед.14), β -гидрокси- γ -феноксипропильный (соед. 15), метилпропильный (соед. 6), β -гидрокси- γ -*n*-нитрофеноксипропильный (соед. 16), β -гидроксифенилэтильный (соед.13), этильный (соед. 2), β -оксиэтильный (соед. 1) заместители приводит к уменьшению антиэкссудативной активности данных веществ. Введение в 7-е положение молекулы 8-пиперазино-3-метилксантина γ -хлорбутенильного-2 (соед. 7), гептильного (соед. 8), бензильного (соед. 9), фенилэтильного (соед. 10) радикалов, приводит к утрате противовоспалительных свойств.

Выводы

1. Наибольший анальгетический эффект (37,6%) проявило соединение 3 – 7-изопропил-8-пиперазино-3-метилксантин, которое снижало чувствительность висцеральных ноцицепторов на раздражающее

действие уксусной кислоты.

2. Соединение 5 – 7-β-диметилэтил-8-пиперазино-3-метилксантин уменьшает развитие экспериментального отека на 42,6%.

3. Замещенные 7-алкил-8-пиперазино-3-метилксантины являются перспективной группой синтетических веществ для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе нестероидных противовоспалительных средств.

Литература

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [под ред. О.В.Стефанова]. – К.: Авіцена, 2001. – С.433-443.
2. НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России / А.Е. Каратеев, Н.Н. Коновалова, А.А. Литовченко и др. // Клини. мед., 2005.– №5. – С. 33-38.
3. Лазебник Л.Б., В.Н. Дроздов, Коломиец Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и целекоксиба у больных остеоартрозом // Российский медицинский журнал, 2004. – Т. 12, № 14.– С.844-847.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д.. Машковский. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – М.: ООО Изд-во Новая волна, 2005. – 1200 с.
5. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы // Российский медицинский журнал, 2002. – Т. – 10, № 4. – С. 206-212.
6. Насонов Е.Л. Сегодня в изучении патогенеза ревматических болезней на первый план выходят исследования механизмов хронического воспаления / Фарматека, 2005. – № 7 – С.10-14.
7. Сороцкая В.Н., Каратеев А.Е. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями // Научно-практическая ревматология, 2005. – № 4. – С. 34-37.
8. Чичасова Н.В. Лечение хронического болевого синдрома в ревматологии. Лечащий врач, 2003.– № 1. – С.16-19.
9. Celecoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage / Hajjal H.E., Marcelis A., Devogelaer J-P. Manicourt D-H. // J. Rheum., 2003. – Vol.30. – P. 2444-2451.
10. Longterm exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis /

- Panoulas V., Douglas K., Stavropoulos-Kalinoglou A. et al. // *Rheumatology*, 2008.– Vol. 47, № 1.– P. 72-75.
11. Morgan T., Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs // *J. Clin Hypertens*, 2003.– Vol.5, №1.– P. 53-57.
 12. Nicola et.al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. A population-based cohort study / Maradit-Kremers H., C.S. Crowson, P.J. // *Arthr. Rheum.*, 2005. – Vol. 52.– P.402-411.
 13. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study / Warrington K.J., Kent P.D., Frye R.L.et al. // *Arthritis Res Ther*, 2005. – Vol.7, № 5.– P. 984-991.
 14. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study Graham D.J., Campen D., Hui R. et al. / *Lancet*, 2005. – Vol. 365 – P. 475-481.
 15. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports / Moore R.A., Derry S., Makinson G.T., McQuay H.J. // *Arthr. Research and Ther.*, 2005.–Vol. 7, № 3. – P.644-665.
 16. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users / Graham D.Y., Opekun A.R., Wilingham F.F., Qureshi W.A. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005.

СИНТЕЗ І ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ДЕЯКИХ 7-АРАЛКІЛ-(АЛКЕНІЛ)-8-БРОМО-(ТІО-)ТЕОФІЛІНІВ

Коробко Д.Б., Березовський О.В., Палагнюк М.М., Пилипів Є.С.
Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль

За декілька останніх років людство відчуло на собі вплив ряду серйозних природних та економічних катаклізмів (потужні урагани, повені, світова економічна криза та ін.). Крім того, в його пам'яті закарбувались події, пов'язані з масштабною пандемією 2009 року, викликаною вірусом А/Н₁Н₁. В черговий раз з'ясувалось, що

незважаючи на значні досягнення в галузі фармакології, сучасна медицина не змогла забезпечити ефективного лікування хворих на „свинячий грип”. Вищезгаданий збудник призводив до розвитку надзвичайно тяжких ускладнень, які стали причиною смерті тисяч людей. Наявні на фармацевтичному ринку препарати виявились мало- або неефективними, а тому створення принципово нових субстанцій лікарських речовин – одне з першочергових завдань для науковців фармацевтичної галузі.

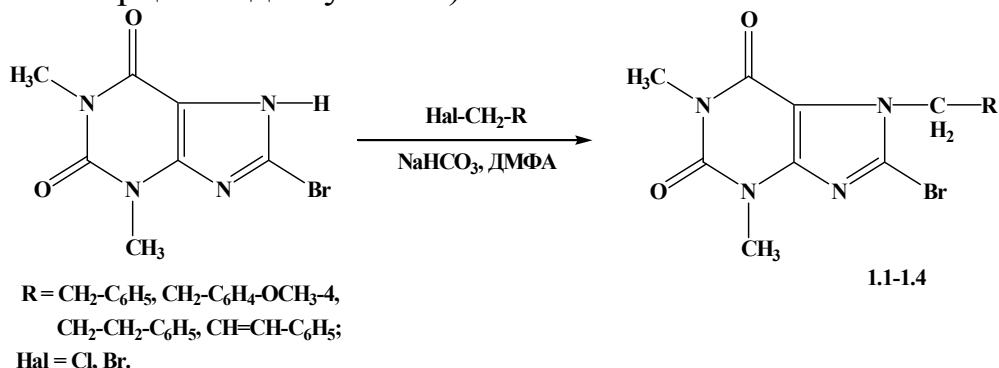
Перспективною вихідною сполукою для одержання потенційних біологічно активних речовин являється теофілін (1,3-диметил-2,6-діоксопурин). Слід зазначити, що основа пурину та її метильовані похідні є складовими діючих речовин відповідної офіційної лікарської рослинної сировини [1]; трансформовані пурини вживаються в процесі життєдіяльності окремими штамами мікроорганізмів [2]; ксантин, за рахунок „робочих” 7 і 8 (може бути й 1, 3) положень молекули – перспективний синтон для різноманітних хімічних перетворень [3, 4]; в медичній практиці, як ефективні препарати для лікування порушень мозкового кровообігу, захворювань серцево-судинної системи, органів дихання, тощо, використовуються деякі напівсинтетичні метилксантини [5]. Отже, подальша модифікація молекули теофіліну не викликає сумнівів і перспективна, як з позиції пошуку біологічно активних речовин, так і можливого виявлення принципово нових напрямків впливу на різноманітні патологічні процеси.

Нами вивчено взаємодію 8-бромотеофіліну з деякими галогеналкіл-(алкеніл-)ами (2-бромоетил)бенzenом, 1-(2-хлороетил)-4-мет-оксибенzenом, (3-бромопропіл)бенzenом, (3-хлоропроп-1-еніл) бенzenом). Слід зазначити, що для синтезу 8-бromo-7-(фенетил-(1.1), 4-метоксифенетил-(1.2), 3-фенілпропіл-(1.3), 3-фенілаліл-(1.4)) -1,3-диметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-діонів можна використати різні підходи:

- 1) проводити реакцію між вищезазначеними реагентами при нагріванні в середовищі органічних розчинників (спирти аліфатичної будови, діоксан *P*) за присутності еквівалентної кількості луку (*натрій* (*калій*) *гідроксид P*) до досягнення нейтрального значення рН суміші в реакційній колбі;
- 2) здійснювати взаємодію 8-бромотеофіліну з наведеними вище галогеналкіл-(алкеніл-)ами в середовищі алкоголятів лужних металів при нагріванні до утворення в реакційній колбі гетерогенної системи з нейтральним значенням рН;
- 3) одержувати речовини 1.1-1.4 шляхом взаємодії 8-бромотеофіліну з відповідними реагентами в середовищі *диметилформаміду P* (ДМФА) за присутності еквімолярної кількості *натрій гідрогенкарбонату P*. Реакцію здійснювати при нагріванні, до

припинення виділення бульбашок карбон(IV) оксиду.

За результатами виконаних експериментальних досліджень з'ясовано, що оптимальним методом синтезу сполук 1.1-1.4 слід вважати третій напрямок (найвищий вихід цільових продуктів у відсотках, як складова комерційної доступності):



Індивідуальність одержаних речовин (1.1-1.4) підтверджена хромато-мас-спектрометрично, а їх структура – методом ІЧ- та ^1H ЯМР-спектроскопії.

Хромато-мас-спектрометричне дослідження сполук 1.1-1.4 в умовах „м'якої” іонізації дозволило зареєструвати відповідні піки квазімолекулярних йонів $[\text{MH}]^+$, що мають високу інтенсивність.

В ІЧ-спектрі речовини 1.1, знятому в дисках калій броміду *P*, наявні смуги поглинання СО-груп при 1695 cm^{-1} та 1645 cm^{-1} відповідно, коливання ароматичних СН-зв'язків при 3055 cm^{-1} і смуга коливань при 625 cm^{-1} (наявність галогену (Br)), що узгоджується з літературними даними [6].

Для ^1H ЯМР-спектрів характерні наступні сигнали протонів:

сполука 1.2 – 7,25 ppm (д., 2H, СН-аром.); 6,78 ppm (т., 2H, СН-аром.); 4,38 ppm (т., 2H, $\text{N}^7\text{-CH}_2\text{-}$); 3,78 ppm (с., 3H, $-\text{O-CH}_3$); 3,43 ppm (с., 3H, N-CH_3); 3,33 ppm (с., 3H, N-CH_3); 2,94 ppm (т., 2H, $\text{N}^7\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$);

сполука 1.3 – 7,24 ppm (т., 2H, СН-аром.); 7,193-7,139 ppm (м., 3H, СН-аром.); 4,29 ppm (т., 2H, $\text{N}^7\text{-CH}_2\text{-}$); 3,37 ppm (с., 3H, N-CH_3); 3,22 ppm (с., 3H, N-CH_3); 2,63 ppm (т., 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 2,07 ppm (т., 2H, $\text{N}^7\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$);

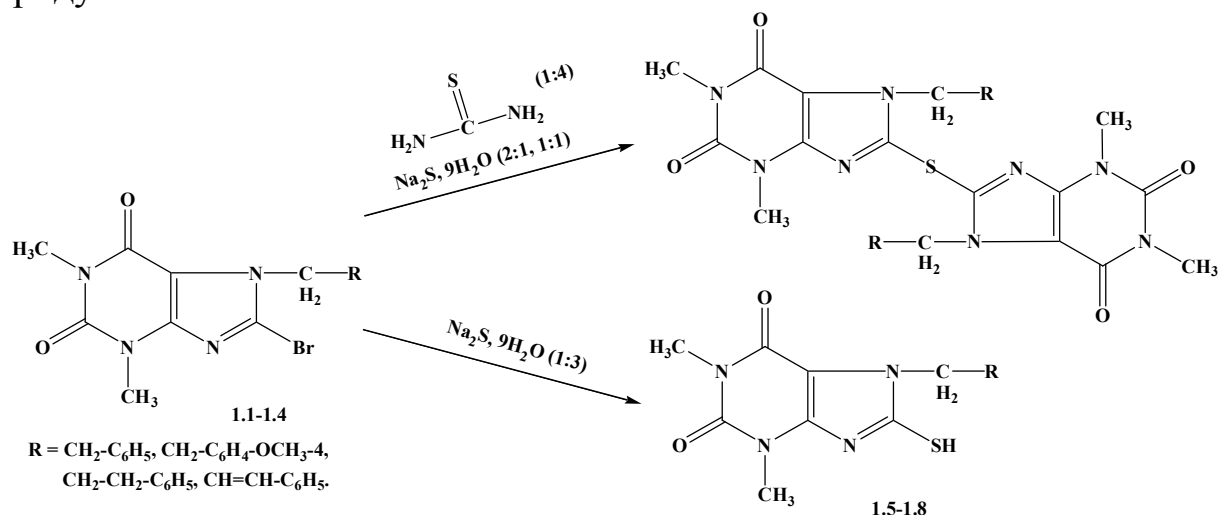
сполука 1.4 – 7,39 ppm (д., H^3, H^5 , СН-аром.); 7,30 ppm (т., H^2, H^6 , СН-аром.); 7,24 ppm (т., H^4 , СН-аром.); 6,43 ppm (т., $-\text{CH}=\text{CH}-$); 6,39 ppm (м., $-\text{CH}=\text{CH}-$); 5,07 ppm (т., 2H, $\text{N}^7\text{-CH}_2\text{-}$); 3,39 ppm (с., 3H, N-CH_3); 3,21 ppm (с., 3H, N-CH_3).

Аналіз результатів ПМР-спектроскопії цілком корелює з літературними даними [7].

Субстанції сульфурвмісних сполук і їх лікарські форми представлені у більшості фармакологічних груп препаратів [5]. Двовалентний Сульфур, як складова частина ряду біологічно активних речовин природного (метіонін, цистеїн, тіоглікозиди) та синтетичного

(пробукол, меркаптопурин, унітіол та ін.) походження, за рахунок участі в регулюванні метаболічних процесів організму людини, дає позитивну динаміку лікування багатьох захворювань.

Нами вивчено поведінку сполук 1.1-1.4 у реакціях з сульфурвмісними реагентами. Встановлено, що їх взаємодія з *динатрій сульфідом нонагідратом P* в середовищі ДМФА у співвідношеннях 2:1, 1:1 або навіть з чотирикратним надлишком *тіокарбаміду P* супроводжується утворенням, з кількісним виходом, „зшитих” продуктів:



Для синтезу 8-меркапто-7-(фенетил-(1.5), 4-метоксифенетил-(1.6), 3-фенілпропіл-(1.7), 3-фенілаліл-(1.8))-1,3-диметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-діонів необхідне використання хоча б трьохкратного надлишку *динатрій сульфід*у нонагідрату *P*, довготривале нагрівання взаємодіючих компонентів у середовищі висококиплячого розчинника. Після закінчення реакції вміст колби в гарячому вигляді переносять у посудину з водою *P*, збовтують, суміш фільтрують, фільтрат охолоджують до кімнатної температури і за допомогою *кислоти сульфатної P* створюють в ньому рН 1-2. Осади сполук 1.5-1.8, що утворились, відфільтровують, висушують.

ІЧ-спектр речовини 1.5 характеризується наявністю смуг поглинання СО-груп при 1700 см^{-1} і 1660 см^{-1} відповідно, малоінтенсивними валентними коливаннями при 3010 см^{-1} , що вказують на наявність ароматичної субстиненти, смугою поглинання зв'язку С-S при 690 см^{-1} .

Для ^1H ЯМР-спектрів характерні наступні сигнали протонів:

сполука 1.6 – 7,05 ppm (д., 2H, СН-аром.); 6,77 ppm (т., 2H, СН-аром.); 4,37 ppm (т., 2H, $\text{N}^7\text{-CH}_2\text{-}$); 3,80 ppm (с., 3H, $-\text{O-CH}_3$); 3,42 ppm (с., 3H, N-CH_3) 3,32 ppm (с., 3H, N-CH_3); 2,95 ppm (м., 2H, $\text{N}^7\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$). Протон групи -S-H не інтегрується за рахунок можливого дейтерообміну;

сполука 1.7 – 7,23 ppm (т., $\text{H}^2, \text{H}^4, \text{H}^6, \text{СН-аром.}$); 7,16 ppm (д., $\text{H}^3,$

H⁵, CH-аром.); 4,28 ppm (т., 2H, N⁷-CH₂-); 3,35 ppm (уш. с., 3H, N-CH₃ + H₂O); 3,19 ppm (с., 3H, N-CH₃); 2,63 ppm (т., 2H, -CH₂-CH₂-); 2,03 ppm (т., 2H, N⁷-CH₂-CH₂-). Протон групи -S-H також не інтегрується;

сполука 1.8 – 7,36 ppm (д., H³, H⁵, CH-аром.); 7,30 ppm (т., H², H⁶, CH-аром.); 7,23 ppm (т., H⁴, CH-аром.); 6,51 ppm (т., -CH=CH-); 6,35 ppm (м., -CH=CH-); 5,03 ppm (т., 2H, N⁷-CH₂-); 3,36 ppm (уш. с., 3H, N-CH₃ + H₂O); 3,18 ppm (с., 3H, N-CH₃). За рахунок можливого дейтерообміну протон групи -S-H не інтегрується.

У хромато-мас-спектрах речовин 1.6-1.8 зареєстровані інтенсивні піки молекулярних іонів [M+2]⁺ (за рахунок наявності ізотопу ³⁴S) та [M+1], які однозначно підтверджують очікувану молекулярну масу та індивідуальність синтезованих сполук.

Слід відзначити, що до ряду нових похідних теофіліну (речовини 1.2, 1.4, 1.6, 1.8) проявили зацікавленість науковці відділу терапії раку Національного Інституту Раку в складі Національного Інституту Здоров'я США (Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, National Institute of Health) і де зараз відбувається вивчення їх протипухлинної активності. Це підтверджує правильність обраного напрямку синтетичних досліджень, які продовжуються.

Експериментальна частина

Визначення температури плавлення синтезованих сполук 1.1-1.8 проводили згідно вимог Державної фармакопеї України I видання капілярним методом.

Хромато-мас-спектральні дослідження одержаних речовин виконувались із використанням приладу Agilent 1100 Series, оснащеному діодно-матричним та мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL. Спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Режим іонізації – одночасне сканування позитивних та негативних йонів у діапазоні мас 80-1000 *m/z*. Спектри ПМР зняті на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу Mercury 400 (400 МГц), розчинник ДМСО-d₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Спектри ІЧ (в області 4000-400 см⁻¹) були зняті на спектрофотометрі UR-20 „Specord” в дисках з калій бромідом *P*.

8-бromo-7-(фенетил-(1.1), 4-метоксифенетил-(1.2), 3-фенілпропіл-(1.3), 3-фенілаліл-(1.4))-1,3-диметил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-діони

Метод А. До суспензії 0,01 моль (2,59 г) 8-бромотеофіліну в 15 мл 2-пропанолу *P* додають 0,01 моль відповідного галогеналкану та 0,01 моль натрій гідроксиду *P*. Реакційну суміш, при періодичному контролі рН середовища, нагрівають до досягнення в ній нейтральної реакції, охолоджують і виливають у 150 мл води *P*. Осади речовин 1.1-1.4, що утворились, відфільтровують, висушують, для аналізу очищують кристалізацією із 96 % спирту *P* або 2-пропанолу *P*.

Метод В. До 15 мл 96 % спирту *P* в реакційній колбі на 50 мл обережно додають 0,01 моль *Натрію Р* і, після розчинення останнього та охолодження суміші до кімнатної температури, 0,01 моль відповідного галогеналкану. Реакційну суміш, при періодичному контролі рН середовища, нагрівають до досягнення в ній нейтральної реакції, охолоджують і виливають у 150 мл *води Р*. Осади сполук 1.1-1.4 відфільтровують, висушують.

Метод С. Суміш 2,59 г (0,01 моль) 8-бромотеофіліну, 0,01 моль ((2-бромоетил)бензену, 1-(2-хлороетил)-4-метоксибензену, (3-бромопропіл)бензену, (3-хлоропроп-1-еніл)бензену) та 0,84 г (0,01 моль) натрій гідрогенкарбонату *P* в 15 мл ДМФА кип'ятять протягом 3 годин, охолоджують і виливають у 200 мл *води Р*. Осади, що утворились, відфільтровують, промивають розчином амоніаку розведеним *P*1 та водою *P*, висушують.

Вихід сполук становить: 1.1 – 2,86 г (78,74 %), $T_{пл.} = 160-162\text{ }^{\circ}\text{C}$ (із 2-пропанолу *P*), 1.2 – 3,465 г (88,11 %), $T_{пл.} = 168-169\text{ }^{\circ}\text{C}$ (із 2-пропанолу *P*), 1.3 – 3,42 г (90,65 %), $T_{пл.} = 127-128\text{ }^{\circ}\text{C}$ (із 96 % спирту *P*), 1.4 – 3,46 г (92,21 %), $T_{пл.} = 142-143\text{ }^{\circ}\text{C}$ (із 96 % спирту *P*).

8-меркапто-7-(фенетил-(1.5), 4-метоксифенетил-(1.6), 3-феніл-пропіл-(1.7), 3-фенілаліл-(1.8))-1,3-диметил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-діони.

Суміш 0,02 моль відповідного 7-аралкіл-(алкеніл)-8-бромотеофіліну (1.1-1.4) та 0,06 моль *динатрій сульфиду нонагідрату Р* кип'ятять у 30 мл ДМФА протягом 4,5-6 годин. Реакційну суміш у гарячому вигляді виливають у 150 мл *води Р*, фільтрують, фільтрат охолоджують до кімнатної температури та з використанням *кислоти сульфатної Р* доводять його рН середовища до 1-2. Креміві (1.6, 1.7) або жовті (1.5, 1.8) осади сполук, що утворились, відфільтровують, для аналізу очищують кристалізацією з водного діоксану (ДМФА). Вихід цільових продуктів реакції становить: 87,87 % (1.5), 96,85 % (1.6), 97,86 % (1.7) і 95,31 % (1.8) відповідно.

Література

1. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: Учебник. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – С. 447-451.
2. Bertil B. Fredholm Handbook of Experimental Pharmacology 200 Methylxanthines //Springer Heidelberg Dordrecht London New York. – 2011. – 560 p.
3. Rodrigo Rico-Go´mez, Angel Rodrı´guez-Gonza´lez, Josefa Rı´os-Ruı´z, Francisco Na´jera and J. Manuel Lo´pez-Romero Synthesis of Theophylline and 6-Thiotheophylline 7-Ribosyl Nucleosides //Eur. J. Org. Chem. – 2003. – P. 4023-4032.

4. Settimo, Federico Da; Marini, Ann Maria; Pardi, Gianluca; Primofiore, Giampaolo; Salerno, Silvia; Simorini, Francesca; JHTCAD //J. Heterocycl. Chem. – 2001. – Vol. 38, № 3. – P. 607-612.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна»: Издатель С.Б. Дивов, 2002. – Т. 1. – 540 с.; Т. 2. – 608 с.
6. Donald L. Pavia, Gary M. Lampman, George S. Kriz, James R. Vyvyan Introduction to Spectroscopy, Fourth Edition //Brooks/Cole, Cengage Learning. – 2009, 2001. – 545 p.
7. Robert M. Silverstein, Francis X. Webster, David J. Kiemle Spectrometric identification of organic compounds //John Wiley & Sons Ltd, USA. – 7 ed., 2005. – 267 p.

АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ РЕГИОНАРНЫХ АНЕСТЕЗИЙ ЗА ТРИ ДЕСЯТИЛЕТИЯ В КЛИНИКЕ 9-Й ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ г.ЗАПОРОЖЬЯ

Курочкин Ю.Ф., Алексеенко Ю.П., Клименко С.А., Сериков К.В.
Запорожская медицинская академия последипломного образования
Отделение анестезиологии с койками интенсивной терапии
Запорожская городская клиническая больница № 9

С момента первого использования в нашей клинике в 1980 году, регионарная анестезия получила широкую популярность, являясь надежным и безопасным методом обезболивания в умелых руках. Количество регионарных анестезий прогрессивно растет из года в год, о чем свидетельствует следующая статистика (по данным отчетов прошлых лет):

1980-1989 годы – около 6500

1990-1999 годы – около 15000

2000-2010 годы – около 42000

Оперативные вмешательства требуют использования методик антиноцицептивного опережающего обезболивания, одним из наиболее эффективных методов которого является длительная проводниковая анестезия нервных сплетений с упреждающей аналгоседацией. Региональная анестезия блокирует ноцицептивную афферентацию, не нарушая функции центральных регуляторных механизмов, что позволяет снизить кровопотерю, частоту тромбоэмболических осложнений, улучшить микроциркуляцию в поврежденной конечности, улучшить кислотно-основное состояние (КОС) [1]. Региональная анестезия, в отличие от наркотических анальгетиков, не оказывает

депрессивного влияния на дыхание и газообмен.

В основе концепции упреждающей анестезии (УА) лежит афферентная блокада до появления ноцицептивных стимулов с целью обеспечения непрерывности и повышения надежности антиноцицептивной защиты на всех уровнях – от периферических рецепторов до центральных структур восприятия, трансформации и анализа болевых стимулов как во время, так и после хирургического вмешательства [2].

Региональные методы анестезии при оперативных вмешательствах широко применяются в нашей клинике и их частота с каждым годом возрастает.

Результаты и их обсуждение. Все осложнения, возникающие в ходе применения регионарных анестезий делятся на две группы:

1. Связанные с токсическим действием локальных анестетиков и адьювантов.

2. Связанные с техническими ошибками.

В первой группе осложнений наиболее часто встречалась резорптивная реакция при инъекции местного анестетика в обильно васкуляризованных областях, где скорость всасывания препарата велика, обычные расчетные дозы местного анестетика вызывали проявления интоксикации даже при правильном выборе доступа, и при использовании с целью исключения ошибочного введения больших доз анестетиков двукратной аспирационной пробы.

С целью профилактики возникновения токсического действия в премедикацию включались бензодиазепины (как неспецифические антидоты локальных анестетиков), упреждающая аналгоседация, обязательные тест-аспирации, и дробное введение, использование адреналина в разведении 1:200000. Немедленное прекращение введения анестетика при возникновении токсических реакций.

За анализируемый период было отмечено 1050 случаев токсического действия местных анестетиков (большая часть из которых отмечалась при использовании новокаина и тримекаина), что составило 0,9% от общего количества выполненных регионарных анестезий.

Для лечения токсических осложнений использовали коррекцию гемодинамических нарушений, волевическая нагрузка (полиглюкин, гелофузин, рефортан, волювен, гекодез), вазопрессоры (эфедрин, мезатон), коррекция брадикардии (атропин), коррекция ацидоза (гидрокарбонат натрия).

Судорожный синдром купировался введением бензодиазепинов и тиопентала натрия.

Внутрисосудистое введение местного анестетика отмечалось у 702 больных. Проявления интравазального введения местных анестетиков

такие же как и при передозировке, только эффект развивался практически мгновенно. При анализе процент данного осложнения 0,6%.

Аллергические реакции наблюдались у 0,1% пациентов и проявлялись в виде кожных реакций (гиперемия, высыпания, зуд); гемодинамических нарушений не представляющих угрозу жизни (гипотония, тахикардия), тошнота, рвота, возбуждение, беспокойство; бронхоспазмом.

Для лечения аллергических реакций применялись антигистаминные препараты (димедрол, тавегил, супрастин), кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон), при бронхоспазме эуфиллин, ингаляция кислорода (при гипотонии – адреналин 1 мг в/в капельно). При гиповолемии в/в инфузия плазмозаменителей.

Осложнения, связанные с техническими ошибками:

1. Механические повреждения сосудов с образованием гематом 0,06%. Прижатие сосуда и компрессия предотвращала продолжение кровотечения.

2. Повреждения нервов в виде постпункционных невритов наблюдалось у 0,01% пациентов. Терапия в виде приема НПВС (кетолонг, кетанов, династат), препараты альфа липоевой кислоты (диалипон), L лизина эсцинат, витамины группы В (витаксон, нейробион), физиотерапия.

3. Пневмоторакс как осложнение наблюдался у 0,1% больных. Клинические проявления манифестировали в послеоперационном периоде и были отсроченными. Лечение в большинстве случаев консервативно симптоматическая терапия (ингаляция кислорода, анальгезия), в более тяжелых случаях (23% от всех пневмотораксов) – дренирование плевральной полости по Бюлау.

4. Блокада диафрагмального нерва при выполнении блокады плечевого сплетения из межлестничного доступа встречалось у 3% больных.

5. Синдром Горнера - непреднамеренная блокада звездчатого узла встечался у 1,5% больных при блокаде из межлестничного доступа.

6. При выполнении сакрально-эпидуральных анестезий отмечались следующие осложнения: наличие кратковременных болевых ощущений в момент введения местного анестетика в сакральный канал (без упреждающей анальгоседации)-1,7%, ощущение наступления “глухоты”, вследствие сдавления инфильтратом местного анестетика дистального отдела дурального мешка -2,5%, появление болевых ощущений в нижних конечностях после введения 10- 15 мл анестетика, вследствие воздействия на корешки седалищного нерва S I – III – 1,9%,

развитие резорбтивной реакции при введении первых малых доз анестетика при отсутствии повреждений сосудистой стенки -1,4%.

7. Осложнения ретробульбарных блокад: ретробульбарная гематома, перфорация глазного яблока (в нашей практике не встречалась), субарахноидальное введение анестетика (не встречалось), травма и атрофия зрительного нерва (не встречалось), внутрисосудистое введение анестетика, ГСР (рефлекс Даньини-Ашнера) составляет 0,2%.

8. Постпункционная головная боль является одним из самых частых побочных эффектов при проведении СМА. ПГБ – результат комбинации внутричерепной гипотензии, которая позволяет мозгу провисать, а кровеносным сосудам и прочим структурам, фиксирующим мозг в черепной коробке и обладающими болевой чувствительностью натягиваться. Эти же сосуды рефлекторно дилатируют, что запускает мигреноподобный сосудистый компонент развития ПГБ. ПГБ – полностью последствие утечки цереброспинальной жидкости, которая вызывает цереброваскулярную дилатацию и мощную болевую стимуляцию. Возникает через 24-48 часов, является результатом вытекания цереброспинальной жидкости через пункционное отверстие твердой мозговой оболочки в эпидуральное пространство. Проявляется двусторонней пульсирующей болью, фронтальной, окципитальной или захватывающей обе эти зоны. Сопутствующие симптомы: тошнота, боль в шее, шум в ушах, временное снижение слуха.

Чаще всего ПГБ развивается у молодых людей до 30 лет. Факторы риска повторные и многократные пункции твердой мозговой оболочки, диаметр иглы, конфигурация кончика иглы.

За период выполнения СМА данное осложнение встречалось у 2,5% больных.

С целью профилактики: воздержаться от СМА у пациентов моложе 25-30 лет, применять иглы диаметром 25-27 G, преимущество иглам с карандашной заточкой кончика, эпидуральные иглы, а также иглы со срезанным концом вводить так, чтобы плоскость среза была параллельна длинной оси спинного мозга.

Лечение: Назначение пероральных анальгетиков, умеренная гипергидратация изотоническими растворами, кофеинотерапия (70-90% успеха) перорально однократно 300 мг или в/в в виде кофеина бензоата натрия по 500 мг каждые 4 часа

Эпидуральная пломбировка аутокровью остается методом выбора.

В большинстве случаев ПГБ в течении 48 часов проходит спонтанно, особенно после пункции иглой небольшого диаметра.

Выводы

1. Выполнен анализ и систематизация встречавшихся осложнений

при проведенні регіонарних анестезій в клініці ЗГКБ №9 за 30 лет (1980-2010 роки)

2. Наша клініка являється піонером і лідером по впровадженню і використанню регіонарних методик проводникової анестезії

3. Удельний вага регіонарних анестезій становить більше 75% від загального числа наркозів, проводимих в нашій клініці

4. Переваги регіонарних методів анестезії перед загальним наркозом очевидні

5. З появою нового покоління локальних анестетиків і сучасного обладнання, зростом професіоналізму і досвіду анестезіологів суттєво знизилась кількість ускладнень при виконанні регіонарних анестезій.

Література

1. Морган мл. Д.Е. Михайл М.С.(1998) Клінічна анестезіологія. Книга 1. Москва- Санкт-Петербург: "Біном Невський Діалект", 1998. - 431 с.

2. Усенко Л.В., Шифрін Г.А. Концепція антиноцицептивного обезболівання. – Київ: Здоров'я, 1993.- 192 с.

3. Басенко І.Л., Чуєв П.Н., Марухняк Л.І., Буднюк А.А. Регіонарна анестезія верхньої кінцівки. г. Київ 2009

КОНЦЕПЦІЯ ЗБАЛАНСОВАНОЇ БАГАТОКОМПОНЕНТНОЇ АНЕСТЕЗІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА НЕМОВЛЯТ З ВИКОРИСТАННЯМ ЦЕНТРАЛЬНИХ НЕЙРОАКСІАЛЬНИХ БЛОКАД (огляд літератури)

Курочкін М.Ю.

Запорізький державний медичний університет

Стрімкий розвиток неонатології, хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії за останнє десятиріччя дозволяє забезпечити виживання новонароджених із захворюваннями, летальність при яких в 70-80-х роках ХХ сторіччя наближалась до 100% (глибоко недоношені діти, діти з вродженими вадами розвитку тощо). У відділенні інтенсивної терапії немовлята зазнають болю від різних діагностичних та лікувальних процедур, хірургічних втручань. За даними дослідників, чим менший гестаційний вік новонародженого, тим більшої кількості болючих маніпуляцій він зазнає у відділенні інтенсивної терапії [37, 40].

В останні роки вчені, клініцисти та практичні лікарі прийшли до висновку про необхідність контролю і лікування больового синдрому у немовлят. Тому у всіх клініках світу знеболюванню під час операцій та

в післяопераційному періоді приділяють сьогодні все більше уваги. Головним завданням усіх анестезіологів, що працюють з новонародженими, немовлятами та дітьми старшого віку, є усунення болю незалежно від причини його виникнення [9, 39, 46]. Новонароджені діти та діти раннього віку з важкою хірургічною патологією, що потребують корекції вади розвитку в перші години або дні життя, є пацієнтами високого ризику. Інфекційний токсикоз виявляється у 86% новонароджених; у 50% інфекційний процес перебігає як важкий сепсис з септичним шоком та синдромом поліорганної недостатності, особливо в післяопераційному періоді [15, 36]. Летальність у новонароджених з атрезією стравоходу, гастрошизісом, діафрагмальними грижами залишається досить високою і складає 20-80% [18, 19]. Такі невтішні дані пояснюються відсутністю до теперішнього часу ефективних схем лікування. Залишається відкритим питання про тривалість передопераційної підготовки [19], немає єдиної точки зору на методики проведення ШВЛ, використання сурфактанту, вазоактивних та інотропних препаратів. Операція дозволяє провести радикальну корекцію вади розвитку у новонародженого, але не відразу усуває комплекс патофізіологічних змін, що пов'язані з основною патологією, і може призводити до порушень гомеостазу в післяопераційному періоді [18].

Новонароджені мають високий ризик розвитку гіпотензії і зниження серцевого викиду під час анестезії у зв'язку з: поганою еластичністю шлуночків серця, неадекватною реакцією симпатичної нервової системи і підвищенням сприйнятливості до дій міокардіодепресантів на інгаляційні анестетики [9, 10, 14]. Обмеженням щодо вживання сильнодіючих інгаляційних анестетиків є їх можливість сприяти у новонароджених депресії міокарду і гіпотензії, коли альвеолярні концентрації близькі до тих, що викликають нерухомість [41]. Є багато причин для вивчення інтра- і післяопераційної анестезії і аналгезії у новонароджених і немовлят. Серед них є просте поліпшення болю, збереження фізіологічної стабільності. Запобігання несприятливих подій таких, як гіповентиляція, легенева гіпертензія, післяопераційна лихоманка за рахунок адекватної післяопераційної аналгезії та інтенсивної терапії, сприяє швидкому відновленню функції шлунково - кишкового тракту і скороченню часу знаходження на ШВЛ [32].

Хірургічне втручання або інтеркурентне захворювання можуть викликати біль, який зберігається і після лікування, а його інтенсивність і тривалість залежать від ступеню ураження тканин і реакції організму на триваючий ноцицептивний імпульс. Для усунення персистентної болі часто застосовується комбінована методика аналгезії, що підвищує її

ефективність і дозволяє знизити дозу препаратів, а також зменшити їх побічні дії. Парацетамол широко використовується у всіх вікових групах для усунення легкого та помірнього болю. За допомогою тільки одного парацетамолу можливо усунути навіть більш сильний біль після хірургічних втручань. Проте перевага повинна надаватися його комбінації з яким-небудь потужнішим анальгетиком [17]. Опіоїди, що застосовують у недоношених, доношених дітей і дітей раннього віку, відрізняються за дозуванням і клінічними реакціями, що розвиваються при їх введенні. Цьому сприяє велика кількість факторів: різниця у фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостях препаратів, генетична і індивідуальна варіабельність та інші. Для досягнення адекватної аналгезії і мінімізації побічних ефектів, необхідно індивідуальне титрування і підбір дози анальгетика згідно з результатами регулярної оцінки болю і реакції організму немовляти на нього. Фентаніл, внаслідок його швидкої дії і стабільності при високих дозах у відношенні серцево – судинної системи, має деякі переваги в усуненні процедурного болю. Проте при довгому використанні може швидко розвинути толерантність до нього [34].

Немає єдиної точки зору щодо дозування наркотичних анальгетиків (фентаніл) під час оперативних втручань у новонароджених. Так, зарубіжні автори [43] приводять дані про ефективність високих доз фентанілу (25-100 мкг/кг/год) при абдомінальних операціях у новонароджених, а вітчизняні [18, 19] вважають достатнім для ефективною аналгезії використання фентанілу в дозі 10 мкг/кг/год.

Новонароджені мають високий ризик розвитку гіпотензії і зниження серцевого викиду під час анестезії у зв'язку з: поганою еластичністю шлуночків серця, неадекватною реакцією симпатичної нервової системи і підвищенням сприйнятливості до дій міокардіодепресантів на інгаляційні анестетики [34]. Обмеженням щодо вживання сильнодіючих інгаляційних анестетиків є їх можливість сприяти у новонароджених депресії міокарду і гіпотензії, коли альвеолярні концентрації близькі до тих, що викликають нерухомість [41]. У новонароджених і недоношених немовлят, великі хірургічні втручання, тяжкі захворювання і травми можуть призвести до великого катаболічного стресу [22]. В середині-кінці 20-го сторіччя Ананд [21] довів, що великі хірургічні втручання у новонароджених з використанням N₂O та панкуроніуму, супроводжувались гормональним і метаболічним стресом, який міг бути усуненим тільки з додаванням фентанілу або галотану. Yaster [47] визначив дози фентанілу щодо анестезії у новонароджених та немовлят.

Останнім часом для усунення післяопераційної та процедурної болі у новонароджених все частіше застосовують місцеві анестетики за

такими напрямками, як локальна інфільтрація, блокада нервових периферійних стовбурів, спинальне введення [3, 4, 13]. Субарахноідальне застосування місцевих анестетиків показано в основному для інтраопераційної анестезії, в той час як їх введення в епідуральний простір може забезпечити і адекватну і периопераційну анестезію [5, 6]. Каудальна анестезія – найбільш популярна регіонарна блокада в дитячій анестезіології, складає приблизно 50% від загальної кількості центральних і периферійних блоkad, що виконуються в педіатричній практиці [25, 28, 33, 35]. Дана методика забезпечує ефективну інтра- і післяопераційну аналгезію при операціях на нижніх кінцівках, проміжності та нижньої поверхні живота. Дана методика є альтернативою щодо спинальної анестезії у новонароджених високого ризику (недоношених). Більшість авторів пропонують використовувати 1-2% розчини лідокаїну або 0,2-0,5% бупівакаїну [2, 3, 4, 5, 6, 16]. Останнім часом дослідники пропонують застосовувати у новонароджених та немовлят ропівакаїн або наропін, які майже в 2 рази менш токсичні, ніж бупівакаїн, а за тривалістю дії не відрізняються від нього. У ропівакаїну або наропіну набагато менш тривалий моторний блок, а тривалість сенсорного блоку зберігається на протязі 4 – 5 годин [30, 31].

Є деякі публікації зарубіжних авторів про підвищення ефективності анестезіологічного забезпечення при операціях у новонароджених при використанні каудального доступу і введення місцевих анестетиків [35]. При цьому найбільш ефективним є сполучення поверхневої загальної анестезії з центральними нейроаксиальними блокадами (каудальною та спинальною) [35]. Проте артеріальна гіпотензія (як результат розвитку симпатичної блокади) після технічно правильно виконаного центрального регіонарного блоку відносять до дуже рідких ускладнень у дітей молодше 8 років (каудальна, люмбальна і низька торакальна епідуральні блокади не потребують передчасного збільшення переднавантаження за допомогою інфузійної терапії). А у дітей після 10 років коливання показників кров'яного тиску не перевищують 10-20% від вихідного рівня [13, 16]. До факторів, що пояснюють високу гемодинамічну стабільність, особливо, у новонароджених і дітей раннього віку, відносять незрілість автономної симпатичної системи, більш низький рівень периферичного судинного опору і меншу фракцію загального об'єму крові, що секвеструється в нижніх кінцівках (об'єм нижніх кінцівок у немовлят менше, відносно верхньої половини тулубу, ніж у дорослих). Є суттєві технічні проблеми при використанні регіонарної анестезії у новонароджених та немовлят. Пункція епідурального простору на грудному рівні може призводити до катастрофічних наслідків (провал

голки в спинний мозок) [20]. Це співпадає з даними нашого патоморфологічного дослідження, згідно якому введення місцевих анестетиків у новонароджених є неможливим традиційним способом (через міжкостистий доступ) за рахунок анатомічної вузкості епідурального простору. Єдиним можливим доступом до епідурального простору у новонароджених є каудальний доступ, тому голку вводять під дуже гострим кутом. Згідно з даними інших авторів катетеризувати епідуральний простір у немовлят через сакральний канал можливо до грудного рівня [5]. У дитини в умовах загальної анестезії або седації пункцію каудального простору виконують в положенні на боку з зігнутими кінцівками. Після обробки шкіри розчином антисептика, голку вводять спочатку під кутом 75°. Після відчуття втрати опору голку розгортають і вводять під кутом 20 - 30° на глибину 2-3 мм в сакральний канал, щоб зріз голки знаходився в каудальному епідуральному просторі. Після пункції треба обов'язково виконувати аспіраційну пробу і перед введенням місцевого анестетика бути впевненим у відсутності витікання спинномозкової рідини або крові [16]. Згідно з даними Армітажа [35] для досягнення середньоторакального рівня анестезії необхідно вводити місцевий анестетик в каудальний простір з розрахунку 1,25 мл/кг, але наше анатомічне дослідження показує високоторакальний рівень забарвлення (Th 2) при введенні об'єму 1 мл/кг [11]. А при введенні об'єму 1,25 мл/кг рівень забарвлення досягає шийних хребців, тобто з каудального доступу можливо здійснювати блокаду майже всього спинного мозку. З другого боку катетеризація епідурального простору через каудальний доступ, яку пропонують деякі автори для здійснення постійної інфузії місцевих анестетиків, не є повністю безпечною, тому що значно зростає вірогідність інфекційних ускладнень (близька відстань до прямої кишки і випорожнень з неї). Також можливе закручування катетеру в епідуральному просторі. Дослідники відмічають ускладнення при катетеризації епідурального простору та спинномозкового каналу такі, як епідуріти або менінгіти [42, 44]. Інформація щодо інфекційних ускладнень при одноразових введеннях місцевих анестетиків у новонароджених каудально або спинально, відсутня в доступній літературі. Зрівнюючи рівень операційного стресу при об'ємних оперативних втручаннях у новонароджених та немовлят, багато закордонних публікацій свідчать про переваги методів анестезії з використанням центральних регіонарних блокад перед методиками багатокомпонентних анестезій з опіатами [21, 23, 24, 43]. Дослідники спостерігають меншу ступінь зростання рівня кортизолу та глюкози в крові при доповненні загальної анестезії центральними нейроаксиальними блокадами. Використання спинальної анестезії більш

ефективно впливає на стрес при операціях на серці у немовлят, ніж високі дози опіоїдних анальгетиків [22, 24]. Автори відмічають менший зріст рівня катехоламінів в плазмі крові і відсутність лактат – ацидозу при застосуванні спинального блоку. Підвищити рівень захисту від хірургічної травми пропонують у дорослих за допомогою методу спінально-епідуральної анестезії [12], але даних про застосування цього способу у новонароджених та дітей раннього віку немає в періодичній літературі. Не вдалося знайти публікацій про використання каудально – епідурального і водночас спинального блоків при великих торако - абдомінальних операціях у новонароджених та немовлят (діафрагмальна кила, гастрошизіс, атрезія стравоходу, кишкова непрохідність, гідронефроз, інвагінація кишок), з урахуванням розповсюдження анестетику по епідуральному простору.

Опіоїдні анальгетики і їх альфа-адреноагоніст клофелін використовується з початку операції, або в післяопераційному періоді в комбінації з місцевими анестетиками (значно пролонгує ефект знеболювання) або на фізіологічному розчині. Анальгетичний ефект опіатних мю-рецепторів (морфіну, промедолу, фентанілу та ін.) пов'язаний з пре- та постсинаптичним контролем аферентної ноцицептивної інформації на рівні нейронів заднього рогу спинного мозку (желатинозна субстанція) і гальмування визволення субстанції «Р», одного з головних медіаторів болю на спинальному рівні. Клонідін також зосереджує свій спинальний ефект через взаємодію з пре і постсинаптичними альфа-2 адренорецепторами нейронів заднього рогу. Можливість мультимодального фармакологічного контролю болю на спинальному рівні практично реалізується в різних епідуральних комбінаціях агоністів мю-рецепторів з місцевими анестетиками і клофеліном [1, 7, 8, 16].

Багато ліків добавляють до місцевих анестезуючих розчинів з метою пролонгування ефекту і зменшення ризику розвитку токсичних реакцій [26, 29]. Опіоїди пролонгують ефект місцевих анестетиків при каудальному введенні, але ризик респіраторної депресії робить їх незастосовуваними щодо амбулаторної хірургії.

Клонідін – альфа 2 адреноагоніст, доза якого при каудальному введенні у дітей пролонгує ефект бупівакаїну, введеного до каудального простору більш, ніж на 150 хв.

Використання ад'ювантів в комбінації з місцевими анестетиками покращує якість знеболюючого ефекту та якість анестезіологічного забезпечення у дітей раннього віку. За кордоном при застосуванні у немовлят та дітей старшого віку епідуральної інфузії, місцеві анестетики комбінують з опіоїдами або клонідіном [34]. Доза каудально введеного клонідіна -1-2 мкг/кг може пролонгувати тривалість ефекту

бупівакаїну більш, ніж на 150 хв., тому автори пропонують застосовувати клонідін у дітей. Щоб збільшити тривалість післяопераційної аналгезії у дітей, до розчину бупівакаїну додають морфін (60мкг/кг); або фентаніл (0,6 мкг/кг) [9, 34, 45]. Але результати дослідження щодо використання фентанілу, як ад'юванту до місцевого анестетику носять суперечливий характер. Так ряд авторів показують, що додавання фентанілу до бупівакаїну при виконанні каудально-епідурального блоку у немовлят, не впливає на рівень в плазмі катехоламінів і не поліпшує знеболюючу інтенсивність каудального блоку [38].

Враховуючи те, що новонароджені діти після об'ємних абдомінальних або торакальних оперативних втручань тривалий час знаходяться на штучній вентиляції легень (більше, ніж 2-3 доби), ефект пригнічення дихального центру опіоїдами не має суттєвого значення, але значно покращує якість периопераційного знеболювання.

Таким чином застосування у новонароджених та немовлят центральних нейроксиальних блокад (спинальної та каудально-епідуральної) в комбінації з поверхневою загальною анестезією дозволяє значно підвищувати рівень антиноціцептивного захисту і водночас знижувати дози наркотичних анальгетиків. Широке розповсюдження місцевих анестетиків по епідуральному простору сприяє блокуванню більшості аферентних больових стимулів (1 рівень захисту), наркотичні анальгетики в значно менших дозах створюють другий рівень захисту. Збалансована багатоконпонентна анестезія з використанням центральних нейроксиальних блокад може покращити результати лікування цієї категорії хворих, тому актуальне подальше вивчення впливу цих методів на рівень катаболічного стресу з метою більш широкого їх застосування у новонароджених та немовлят, що потребують хірургічного втручання.

Література

1. Агавелян Э.Г. Каудальная эпидуральная анестезия комбинацией бупивакаина и промедола: дис... канд.мед.наук: М., 1996.
2. Антонюк А.Н. Использование регионарных методов анестезии при лапароскопических операциях у детей / А. Н. Антонюк, В. И. Снисарь, Ю. А. Женилов [та ін.] // Матер. Всеукраїнської науково-практ. конференції з дитячої анестезіології та інтенсивної терапії "Особливості болю у дітей та методи її лікування.". – Дніпропетровськ. - 2003 р. - С. 158 - 159.
3. Белогуб И.Г., Особенности спинальной анестезии у детей / И. Г. Белогуб, В. И. Снисарь, И. Е. Компаниец [та ін.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2000 р. - С. 373 - 374.

4. Бондарюк Л. Комбинированная спино-эпидуральная анестезия при реконструктивных операциях на органах брюшной полости у детей / Л. Бондарюк, И. Белогуб, В. Голубничий [та ін.] // Матер. всеукраїнської науково-практ. конференції з дитячої анестезіології та інтенсивної терапії “Особливості болю у дітей та методи її лікування”. - Дніпропетровськ. - 2003 р. - С. 110.

5. Власов О.О. Оптимізація інтра- та післяопераційного знеболення за допомогою пролонгованої каудальної анестезії у новонароджених дітей: Автореф. дис... канд. мед. наук/ О.О. Власов. - Д.: Б.В., 2006. - 20 с

6. Власов А.А., Эпидуральная анестезия у новорожденных / А. А. Власов, В. И. Снисарь, С. А. Мороз [та ін.] // Матер. Всеукраїнської науково-практ. конференції з дитячої анестезіології та інтенсивної терапії “Особливості болю у дітей та методи її лікування.”. – Дніпропетровськ. - 2003.- С. 94 - 95.

7. Геодакян О.С. Применение клофелина при эпидуральной анестезии у детей / О. С. Геодакян, Л. Е. Цыпин, Э. Г. Агавелян // Детская хирургия. - 2000. - №4. - С. 48.

8. Геодакян О.С. Клиническое использование клонидина в анестезиологии / О. С. Геодакян, Л. Е. Цыпин // Вестн. интенсивн. терапии. - 2000. - №4. - С. 76 - 81.

9. Грегори Д.А. Анестезия в педиатрии / Д. А. Грегори - М.: Медицина, 2003. - 1178 с.

10. Жиркова Ю.В. Поведенческие реакции на острую боль у новорожденных детей с хирургическими заболеваниями / Ю. В. Жиркова, С. М. Степаненко, А. Ф. Манерова, Е. В. Зильберт //Анестезиология и реаниматология. – 2003. - №1. - С. 17 - 20.

11. Пат. 77129. Курочкін М.Ю. Спосіб епідуральної анестезії у новонароджених / Мензелєєв Я.Х., Курочкін Ю.Ф. : №77129/06.

12. Поллард Б. Дж. Руководство по клинической анестезиологии / Б. Дж. Поллард - М. : «МЕДпресс-информ». - 2006. - С. 628 - 630.

13. Рамфелл Д.П. Регионарная анестезия. / Д. П. Рамфелл, Д. М. Нил, К. М. Вискоуми. - М. : «МЕДпресс-информ».-2008.-272 с.

14. Михельсон В.А. Боль и новорожденный ребенок / В. А. Михельсон, Ю. В. Жиркова, А. Ф. Манерова // Анестезиология и реаниматология. – 2004. - №1 - С. 4 - 7.

15. Мельникова Н.И. Алгоритм терапии новорожденных детей с пороками развития в ОРИТ в зависимости от причин и тяжести состояния / Н. И. Мельникова, Т. Л. Борисова, Т. Д. Венгерская [та ін.] //Анестезиология и реаниматология. – 2007. - №1. - С. 57 - 63.

16. Ражев С.В. Педиатрическая регионарная анестезия: рациональные подходы и практические аспекты / С. В. Ражев, С. М.

Степаненко, О. С. Геодакян // Анестезиология и реаниматология. – 1999. - №4. – С. 53 - 59.

17. Снисарь В. И. Боль у новорожденных / В. И. Снисарь, А. А. Власов, И. О. Македонский // Біль, знеболювання і інт. тер. - 2005. - №2. – С. 25 - 33.

18. Степаненко С.М. Пути снижения летальности у новорожденных с пороками развития / С. М. Степаненко, В. А. Михельсон, И. Д. Беляева [та ін.] / Анест. и реан. - 2002. - №1.- С. 58 - 61.

19. Степаненко С.М. Интенсивная терапия новорожденных детей с врожденными пороками развития: Дис. ...д-ра мед. наук - М. : 2002.

20. Ярославская С.Н. Регионарная анестезия у детей, как компонент анестезиологического пособия, актуальность, возможные осложнения / С. Н. Ярославская, Л. М. Кузьминский, О. Л. Мойсеенко // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2008. - №2. - С. 381 - 383.

21. Anand KJ, Aynsley-Green A. Measuring the severity of surgical in newborn infants./ K.J. Anand, A. Aynsley-Green// *Pediatr. Surg.*- 1988.- № 23.- P. 297- 305.

22. Anand K.G.S. Internationals Evidens-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain the newborn / K. G. S. Anand // *Arch Pediatr Adolesc. Med.* – 2001. - №155. – P. 173 - 180.

23. Alvares D., Fitzerald M. Building blocks of pain: the regulation of key molecules in spinal sensory neurons during development and following peripheral axotomy. / D. Alvares, M. Fitzerald // *Pain.* – 1999. - Suppl 6. – P. 71-85.

24. Alltgaert K. Systematic evaluation of pain in neonates: effect on the number of intravenous analgesics prescribed / Alltgaert K. Tibboel D. Naulaers G. [et.al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2003. - №59. – P. 87 - 90.

25. Aprodu G. S. Caudal anesthesia in pediatric surgery / G. S. Aprogu, V. Munteanu, G. Filciu [et al.] // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2008. - №112(1). – P. 142 - 147.

26. Ansemينو M. Nonopioid additives to local anaesthetics for caudal blocade in children: a systematic review / M. Ansemينو // *Paediatr. Anaesth.* – 2003. - №13. – P. 561 - 573.

27. Andrews K., Fidzerald M. Wound sensitivity as a measure of analgesic effects following surgery in human neonates and infants / K. Andrews, M. Fidzerald // *Pain.* -2002. - №100. – P. 35 - 46.

28. Johr M. Regional anaesthetic techniques for neonatal surgery: indications and selection of techniques M. Johr, T. Berger // *Clin. anaesth.* – 2004. - Vol 18, №2. –P 357 – 375.

29. de Beer D.A. Caudal additives in children – solutions or problems?

/ D. A. de Beer, H.L. Thomas // Br. J. Anaesth. – 2003. - №90. – P. 487 - 498.

30. Bielsky A. Postoperative analgesia in neonates after major abdominal surgery: 'TAP' our way to success! / A. Bielsky, R. Efrat, S. Suresh // Paediatr Anaesth. – 2009. - №19(5). P. 541 - 542.

31. Berde C. Local anaesthetics in infants and children: an update / Berde C. // Pediatr. Anesth. – 2004. - №14. P. 387 – 393.

32. Berde C.B. Anesthesia and analgesia during and after surgery in neonates / C. B. Berde, T. Jaksic, A. M. Lynn [et al.] // Clin Therapeutics. – 2005. - Vol.27. - №6. – P. 900 - 921.

33. Zwass M.S. Regional anesthesia in children / M. S. Zwass // Anesthesiology Clin. N Am. – 2005. – P. 815 - 835.

34. Curatolo M. Epidural fentanyl, adrenaline and clonidine as adjuvants to local anaesthetics for surgical analgesia; Meta-analyses of analgesia and side-effects / S. M. Curatolo, Petersen-Felix, P. Scaramozzino [et al.] // Acta Anaesthesiol. Scand. – 1998. - №42. – P. 910 - 920.

35. Dalens B. Regional anaesthesia in children / B. Dalens // Anaesth. Analg. – 1989. - Vol. 68. – P. 654 – 672.

36. Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R. P. Dellinger, M. M. Levy, J. M. Carlet [et al.] // Crit. Care Med. - 2008 – №36 (1). - P. 1394 – 1396.

37. Grunau R.E Long-term consequences of pain in human neonates. Pain research and clinical management / Amsterdam : Elsevier, -2000 - №10. – P. 55 – 76.

38. Fitzgerald M., Howard RF. Pain in infants children and adolescents / Baltimore, MD : Lipincott Williams and Wilkins. – 2002. - P. 19 - 42.

39. Franck L.S. Pain assessment in infants and children / L. S. Franck, C. S. Greenberg, B. Stevens // Pediatr. Clin. North Am. – 2000. - №47. – P. 487 - 512.

40. Klosovski S. Groupe d'études en neonatologie de la region Nord-Pas-de Calais / S. Klosovski, C. Morisot, P. Truffert [et al.] // Arch.Pediatr. - 2003. – №10(9). – P. 766 - 771.

41. Le Dez K.M. The minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane in preterm neonates / K. M. Le Dez //Anesthesiology. – 1987. - Vol. 67. - P. 301 - 324.

42. Laurila J. Streptococcus salivarius meningitis after spinal anesthesia / J. Laurila, P. A. Kostamovaara, S. Alahuhta // Anesthesiology.- 1998. – Vol. 89. – P. 1579 – 1580.

43. Lonnqvist P. Major abdominal surgery of the neonate: anaesthetic considerations / P. Lonnqvist // Clin. Anaesth. – 2004. - Vol 18, №2. - P. 321 - 342.

44. Easley R. B. Aseptic meningitis after spinal anesthesia in an infant / Easley R. B., George R., Connors D. [et al.] //Anesthesiology. – 1999. – Vol. 91. – P. 305 – 307.

45. Lederhaas G. Spinal anaesthesia in paediatrics / G. Lederhaas // Best Practice Research Clinical Anaesthesiology. - 2003.- Vol 17. - №3. – P. 35 – 376.

46. Peters J.W. Major surgery within the first 3 months of life and subsequent biobehavioral pain responses to immunization at later age: a case comparison study / J. W. Peters, H. M. Koot, J. B. de Boer. [et al.] // Pediatrics. – 2003. - №111. – P. 129 - 135.

47. Yaster M. The dose response of fentanyl in neonatal anesthesia./ M. Yaster //Anesthesiology.- 1987- №66. -P 433-435.

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ ТА КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ МІНЕРАЛЬНИХ РЕЧОВИН У ЛИСТКАХ ПОДРОЖНИКУ ВЕЛИКОГО ТА ПОДРОЖНИКУ ЛАНЦЕТОЛИСТОГО

Маційчук О.П.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Відомо, що подорожник великий (*Plantago major*) – одна з найбільш популярних лікарських рослин, що використовується понад 4000 років в різноманітних цілях і містить полісахариди, слизисті речовини, гіркоти, флаваноїди, дубильні речовини. З давніх часів відома його ранозагоювальна, протизапальна активність.

Оцінюючи накопичену на даний час інформацію про будову та фізіологічну активність рослинних полісахаридів, потрібно відмітити, що існує чітка кореляція і прямий взаємозв'язок між імуномодельюючою активністю та структурними особливостями полісахаридів вищих рослин різних класів [8].

З листків подорожника великого (*P. Major*) виділені 2 полісахариди з високою активністю по відношенню до комплементу: арабіногалактан РМІ та пектиновий полісахарид РМІІ [4].

Вивчення взаємодії людського комплементу і РМІІ доводить, що РМІІ являється сильним активатором як класичного так і альтернативного шляху активації комплементу, викликаючи секрецію людського імуноглобуліну IgG, що має відношення до відомого ранозагоювального ефекту *P. major* [5].

Незважаючи на високу ступінь вивченості хімічного складу *Plantago major* досі залишаються не вивченими питання, що стосуються компонентного складу ряду БАР (геміцелюлози, білків, алкалоїдів,

дубильних речовин інших) та динаміка накопичення діючих речовин в процесі розвитку рослини. Також не встановлений повністю склад мінеральних речовин подорожнику [6].

Мінеральні речовини виконують каталітичні, структурні та регуляторні функції. Вони зв'язані з органічними сполуками (ферментами, гормонами, пігментами, тощо) і часто зумовлюють їх біологічну активність.

Для нормальної життєдіяльності людини необхідно біля 40 мінеральних елементів. Вони засвоюються організмом переважно в іонній формі. Для профілактики та лікування дефіциту мінеральних елементів використовують їх комплекси з рослин, оскільки вони легко засвоюються.

В рослинах виділяють: макроелементи (C, H, O, N, P, Ca, Mg, Cl, S, Si), мікроелементи (Zn, Li, Ba, I, Br, Cr, Ni, Mo, Al, Ti) та ультрамікроелементи (Se, Cd, As, Hg, Ag, Au, Ra) [7].

Проблема систематичного вивчення мікроелементарного складу лікарських рослин має важливе значення для медицини.

Мікроелементи не тільки самі наділені певною фізіологічною активністю, але також проявляють синергізм по відношенню до цілого ряду речовин, тому з рослин можна отримати препарати комбінованої дії. Наприклад, магній та молібден потенціюють дію серцевих глікозидів.

Важливе значення на сучасному етапі набувають мікроелементи при лікуванні таких важких захворювань як хвороби крові та пухлини.

Вміст мінеральних речовин може змінюватися в залежності від складу ґрунту, вологості та біології рослини [1].

Мета дослідження - провести порівняльне дослідження складу та кількісного вмісту мінеральних речовин у двох видів лікарських рослин: подорожник великий та подорожник ланцетолистий зібраний у дві фази вегетації в серпні та жовтні 2010 року та описати залежність накопичення основних мінеральних речовин від виду подорожнику та від фази вегетації.

Матеріали та методи. Визначення макро- та мікроелементів проводилося в науково-технічному центрі «Вірія». Для визначення використовували портативний енерго-диперсійний рентгено-флюорисцентний спектрофотометр (РФС) «ElvaX» призначений для високоточного експрес-аналізу елементарного складу речовини. Пристрій зареєстрований в Державному реєстрі засобів вимірювальної техніки, дозволений до застосування в Україні, під номером У1411-01.

Метод аналізу оснований на вимірюванні інтенсивності ліній спектру рентгенівської флюоресценції атомів хімічного елементу при збудженні їх первинним рентгенівським випромінюванням, джерелом

якого є рентгенівська трубка.

На відміну від хімічних методів та інших спектральних методів аналізу рентгено-флюорисцентний метод дозволяє визначити вміст всіх елементів, що досліджуються одночасно.

Діапазон елементів, що визначаються: від сірки ($z=16$) до урану ($z=92$).

Підготовка проб. Для проведення аналізу проводиться мінімальна підготовка проб. Проба з рослинної сировини подрібнюється. Границя визначення елементів в пробі – 0,1-1 мкг/г.

РФС «ElvaX-Med» забезпечує повністю автоматизований процес вимірювань і обробки даних: автоматичну обробку спектру, формування звіту (абсолютний вміст елементу в пробі, вміст в %, концентрація мкг/г).

У дослідженні використовувалися листки подорожнику ланцетолистого зібраних у дві фази вегетації (серпень та жовтень 2010) для того, щоб порівняти динаміку накопичення мінеральних елементів в залежності від фази вегетації рослини та листки подорожнику великого – зібранні у серпні 2010.

Результати і обговорення. Отримані результати представлені у вигляді таблиці 1, концентрація елементів у пробі вказана в мкг на г сировини.

Отримані результати свідчать, що листки обох видів як подорожнику ланцетолистого так і подорожнику великого містять в значній кількості сірку, хлор, калій, кальцій. Також містять залізо, цинк, марганець, мідь в менших кількостях, і містять незначні кількості бромю, хрому, нікелю, рубідію, свинцю та цирконію.

Основна відмінність між двома видами подорожнику спостерігається стосовно вмісту сірки, вміст її майже в двічі більший у подорожнику великому, хлор та калій навпаки значно переважають у подорожнику ланцетолистому.

Результати дослідження показують, що вміст заліза, нікелю, цирконію та рубідію є більшим у листках подорожнику ланцетолистого, зібраного в осінній період вегетації, але меншою є концентрація у листках калію, сірки, кальцію, хрому та бромю в той же час концентрація хлору, цинку, марганцю, міді залишається фактично такою ж як і в листках подорожнику ланцетолистого зібраних в літній період (серпень 2010 року).

Розглядаючи лікарські рослини як природні джерела мінеральних комплексів (макро- і мікроелементів), слід мати на увазі, що мікроелементи знаходяться в них в органічно зв'язаній, тобто найбільш доступній і легко засвоєній формі.

Таблиця 1. Порівняння вмісту мінеральних сполук у листках

подорожнику ланцетололистого (2-х типів) та у листках подорожнику великого.

Концентрація елементів в пробі (мкг/г) зі середньою статистичною похибкою			
Назва елемента	Подорожник ланцетололистий (листки збір - серпень 2010)	Подорожник ланцетололистий (листки збір - жовтень 2010)	Подорожник великий (листки збір - серпень 2010)
S	5628,1780 ± 933,72000	3500, 3000 ± 750,06	9921,7300 ±1217,20000
Cl	4896,4640 ±253,38000	4739,5920 ± 254,0700	1290,2780 ±127,62000
K	11036,5700 ±243,00000	10120,5400 ±237,14000	6060,5520 ±176,64000
Fe	66,3377 ±3,20740	93,3132 ±3,87650	42,0912 ±2,50600
Zn	20,0699 ±1,53080	18,7229 ±1,50710	23,6193 ±1,62950
Mn	2,2691 ±0,61631	3,5119 ±0,10779	1,8050 ±0,54150
Sr	46,6125 ±1,42540	22,6634 ±1,01290	70,7665 ±1,72280
Cu	5,2997 ±0,85475	4,5031 ±0,80304	4,1725 ±0,74408
Br	4,7056 ±0,52538	2,1339 ±0,36070	8,7753 ±0,70359
Cr	2,0000 ±0,60303	0,5130 ±0,10779	1,5598 ±0,51994
Ni	1,7700 ±0,40025	2,8219 ±0,51521	1,4026 ±0,34944
Rb	3,4768 ±0,38343	4,4005 ±0,43980	2,0969 ±0,29204
Pb	0,6833 ±0,26689	0,8871 ±0,30936	1,4919 ±0,38521
Zr	1,9447 ±0,27472	3,3841 ±0,36900	1,9724 ±0,27122

Стосовно отриманих даних щодо вмісту мінеральних речовин у двох видів подорожнику було проведено огляд літератури та було описано функції, які виконують відповідні мінеральні речовини в рослинному організмі та описані їх функції в організмі людини. Дані

представлені у вигляді таблиці 2.

Таблиця 2. Огляд основних функцій, які виконують мінеральні елементи виявлені у найбільшій концентрації у листах подорожнику великого та подорожнику ланцетолистого.

Назва елементу	Функції елементу в організмі рослини	Функції елементу в організмі людини
Цинк	Його структурна функція в підтримці ферментної активності та синтез білку в організмі рослини. Входить до складу ферментів, що виконують метаболічні функції. Відкрито цілий клас цинк – залежних білків, що включені в реплікацію ДНК, транскрипцію, в регуляцію експресії геному. Включення цинку у ці білки необхідне для зв'язування зі специфічними генами [9].	Впливає на активність статевих та гонадотропних гормонів гіпофізу. Збільшує активність ферментів фосфатаз кишкової і кісткової, каталізуючих гідролаз. Приймає участь у жировому, білковому та вітамінному обміні, в процесах кровотворення, в роботі імунної системи [2].
Сірка	Приймає участь у синтезі білку, утворені дисульфідних та меркаптидних зв'язків. Входить до складу редокс-систем, підтримує рівень окисно-відновного потенціалу в клітинах. Приймає участь в енергетичному обміні. Входить до складу глутатіону, фітохелатинів, коензиму А, вітамінів (біотин, тіамін) [9].	В організмі людини входить до складу білків, амінокислот, пептидів, вітамінів, гормонів (наприклад, інсуліну). Входить до складу нервової, сполучної та кісткової тканини [3].
Калій	Основний елемент транспортних систем у рослині. Підтримує потенціал в мембранах клітин. Підтримка гомеостазу	Важливий регулятор обміну речовин в організмі людини, приймає участь у роботі нервової системи, саме завдяки калію відбувається передача нервового

Назва елемента	Функції елемента в організмі рослини	Функції елемента в організмі людини
	внутрішньоклітинного та тканинного середовища, підтримка рН середовища, осморегуляція, активатор ферментних систем у рослинах [1].	імпульсу від нейрону до нейрону [3].
Кальцій	Відіграє важливу роль в структурі клітин рослин, регуляція клітинних процесів і формування відповідей на зовнішні та внутрішні подразнення, мембрані системи транспорту Ca^{2+} , управління різноманітними фізіологічними процесами рухи рослин, гравіотропізми, фототропізми, фотоморфогенез, адаптація до стресу [9].	Приймає участь в усіх життєвих процесах організму, забезпечує згортання крові, нервово-м'язовій збудливості тканин, входить до складу кісток, зубів та інших тканин [3].
Залізо	Сполуки заліза розподілені по компартментам клітин в рослинах. Приймають входять до складу білків редокс-ланцюгів та інших ферментів. Приймає участь у синтезі хлорофілу [1].	Входить до складу гем-вміщуючих ферментів, наприклад, цитохромоксидаз, до складу гемоглобіну, приймає участь формуванні елементів крові [1].
Марганець	Звичайно кількість в рослинах (листки, пагони) коливається від 25-40 мкг/г сухої речовини. Необхідний рослинам для фотосинтезу, тому найбільша його кількість міститься у хлоропластах де він входить до складу кисневиділяючого комплексу (ФСII). Активує багато ферментів, бере участь у Циклі Кребса.	Активно впливає на синтез та обмін білків, на обмін вуглеводів, жирів, підсилює дію інсуліну, підтримує рівень холестерину в крові, викликає розщеплення жирів в організмі [3].

Назва елемента	Функції елемента в організмі рослини	Функції елемента в організмі людини
	Кількість марганцю в організмі рослини на пряму залежить від кількості калію [1].	
Нікель	Впливає на активність окислювально-відновних ферментів. Зустрічаються дані, що нікель є стабілізуючим чинником для антоціанових пігментів, приймає участь у цілому ряді ферментних реакцій (карбоксилювання, синтез пептидного зв'язку), каталізатор для багатьох процесів [1].	В комплексі з залізом та міддю приймає участь у процесах кровотворення, самостійно активує інсулін, приймає участь у жировому обміні, забезпечені киснем клітин [3].
Хлор	Виконує надзвичайно важливі функції електричної сигналізації та контролю і підтримки мембранного потенціалу разом з калієм та кальцієм, підтримка гомеостазу рослинного організму, приймає участь у реакції фотолізу води разом з марганцем (ФСІІ).	Приймає участь у підтримці балансу рідини та електролітів в організмі, компонент шлункового соку, приймає участь у формуванні плазми, активує ряд ферментів [3].
Мідь	Рослини у нормі накопичують від 5–20 мкг/г сухої маси. Мідь має високий редокс–потенціал тому входить до складу різних редокс–систем (супероксиддисмутаза, аскорбатоксидаза), входить до складу цитохром оксидази. Може руйнувати тіолові зв'язки у білках, що робить мідь токсичною по відношенню до рослинного	Приймає участь у окислювально–відновлюваних процесах в організмі людини. Входить до складу церулоплазміну, є кофактором багатьох ферментів, наприклад, цитохром оксидази, аскорбіноксидази. Має важливе значення для лікування артритів будь-якого виду генезу [3].

Назва елемента	Функції елемента в організмі рослини	Функції елемента в організмі людини
	організму, тому у вільній формі вона не накопичується [1].	

Висновки.

1. На підставі проведеного аналізу встановлено, що при однаковому складі, кількісний вміст основних мінеральних елементів відрізняється у двох досліджених видах подорожника. Основна відмінність спостерігається щодо вмісту мінеральних речовин: вміст сірки майже в двічі більший у подорожника великого, а вміст хлору та калію є більшим у подорожника ланцетолистого. Щодо вмісту інших мінеральних сполук в даних двох видів не має значної розбіжності.
2. Одержані шляхом РФС результати свідчать, що вміст заліза, нікелю, цирконію та рубідію є більшим у листках подорожника ланцетолистого, зібраного в осінній період вегетації, але зменшується концентрація у листках калію, сірки, кальцію, хрому та бромю, в той же час концентрація хлору, цинку, марганцю, міді залишається фактично такою ж як і в листках подорожника ланцетолистого зібраних в літній період (серпень 2010 року). Таким чином існує залежність між динамікою накопичення мінеральних елементів та фазою вегетації рослини. Отримана залежність може бути пов'язанню з підготовкою рослин до переходу у стан спокою, що відображається також і на зміні їх мінерального складу.
3. Проведене дослідження свідчить, що подорожник великий та подорожник ланцетолистий є важливим джерелом мінеральних сполук необхідних для нормального функціонування організму людини, тому що вони входять до складу важливих ферментних систем, підтримують рівень гомеостазу, створюють в організмі баланс електролітів, забезпечують такі важливі процеси як клітинне дихання, кровотворення, згортання крові, синтез білка, жировий, вуглеводний обмін, окислювально-відновлювані процеси, транскрипція, трансляція, експресія генів, реплікація ДНК та багато інших важливих процесів.

Література

1. За ред. Ермаковой И.П. Физиология растений.- М.: Академия, 2005. С. 371-383, 406-414.

2. Кольман Я. Наглядная биохимия. – М.: Мир, 2004. С. 350.
3. Марри Р., Греннер Д. Биохимия человека в 2-х томах. – М.: Мир, 1993. т. 1 С.121-124, т. 2 С. 285.
4. Оводов Ю.С. Полисахариды цветковых растений структура и физиологическая активность // Биоорганическая химия. 1998г. т.24. С.483-501.
5. Оводов Ю.С. Современные представления о пектиновых веществах // Биоорганическая химия. 2009. т.35. С. 293-310.
6. Олейников Д.Н. Подорожник большой (*Plantago major* L.) химический состав и применение // Химия растительного сырья. 2007. №2. С. 37-50.
7. Сербін А.Г. Фармацевтична ботаніка. – Вінниця: Нова книга, 2007. С. 28-29
8. Хотимченко Ю.С. Фармакология некрахмальных полисахаридов // Вестник ДВО РАН. 2005. №1. С. 72-82.
9. Varro E. Tyler. Pharmacognosy.- Philadelphia, 1988. P. 39-49

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ БІЛОЇ ШОВКОВИЦІ НА ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНІ ПРОЦЕСИ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ, УРАЖЕНИХ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

Медвідь І.І., Фіра Л. С, Пласконіс Ю.Ю.

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я.

Горбачевського, м. Тернопіль

Одним із основних механізмів патологічних ушкодження печінки є порушення процесів вільнорадикального окислення ліпідів. При цьому спостерігається надмірне утворення вільних радикалів, що призводить до ініціації перекисного окислення поліненасичених жирних кислот, пошкодження ліпідних компонентів біологічних мембран, порушення структур сполучної тканини, прямого пошкоджуючого впливу на внутрішньоклітинні структури гепатоцитів, порушення ферментних структур клітин [2,11, 13]. На всіх етапах перебігу вільнорадикального окиснення (ВРО) утворюється ряд продуктів, які є результатом взаємодії вільних радикалів з біологічними макромолекулами. На сьогодні існує багато наукових публікацій, присвячених вивченню ВРО при дії на організм лабораторних тварин і людини окремих чинників навколишнього середовища та виробництва.

Сучасні тенденції вибору комплексної терапії за патологічних станів потребують включення лікарських засобів, що сприяють

загальній нормалізації або стабілізації систем гомеостазу. До подібних препаратів належать антиоксиданти, які широко використовуються в усіх галузях медицини.

Дуже перспективну для вивчення групу речовин являють собою природні поліфеноли. Це пов'язано з тим, що фенольні сполуки виявляють широкий спектр фармакологічної активності та відіграють дуже важливу роль в регуляції оксидативного балансу в організмі людини та тварин [3, 4, 6, 7, 12].

Таким чином, представляється доцільним вивчення різних органів рослин з метою дослідження коригуючих властивостей біологічно активних речовин з них. У зв'язку із вище зазначеним, нашу увагу привернула шовковиця, завдяки вмісту в ній біологічно активних речовин з антиоксидантними властивостями.

Мета дослідження - з'ясувати антиоксидантні, гепатопротекторні та мембранопротекторні властивості густого екстракту з листя білої шовковиці в експерименті на тваринах з модельованим токсичним гепатитом.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на білих безпородних щурах-самцях масою тіла 150-170 г, які утримувались на стандартному раціоні віварію Тернопільського державного медичного університету. Для проведення експерименту тварини були розділені на п'ять груп, по п'ять тварин у кожній.

Моделями токсичного ураження тварин слугувала інтоксикація тетрахлорметаном (CCl_4). Тетрахлорметан вводили тваринам через день внутрішньоочеревинно у вигляді 50 % олійного розчину в дозі 2 мг/кг.

Евтаназію проводили з використанням тіопенталу натрію на 4-у та 7-у доби після введення тетрахлорметану. Об'єктом дослідження слугували гомогенат печінки та сироватка крові. Кров забирали із серця тварин.

Коригуючий вплив густого екстракту з листя білої шовковиці вивчали у дозі 1,5 мл на тварину. Активність вільнорадикальних процесів в організмі щурів та проникність клітинних мембран після введення коригуючих чинників оцінювали за вмістом ТБК-реагуючих продуктів, активностями (Ас АТ), (Ал АТ), концентрацією 2,4-динітрофенілгідразонів та величиною ЕП [1, 8, 9, 10, 15].

Результати та їх обговорення. Нами вивчено вміст ТБК-реагуючих продуктів в сироватці крові та печінці тварин, уражених тетрахлорметаном.

Таблиця 1. Вміст ТБК-реагуючих продуктів в сироватці крові (мкмоль/л) та печінці (мкмоль/кг) щурів, уражених ССU (M±T; n=5)

Група тварин	Сироватка крові		Печінка	
	Строк дослідження, доба		Строк дослідження, доба	
	4-а	7-а	4-а	7-а
Інтактні	7,95±0,21		69,48±2,42	
Уражені	12,87±0,26*	14,43±0,27*	110,1±2,06*	121,7±1,42*
Уражені + 1	8,96±0,17**	9,69±0,2**	81,54±1,42**	86,92±0,96**

Примітки: тут і в наступних таблицях: * - достовірні зміни між інтактними тваринами та ураженими СС1₄ (p<0,05);

** - достовірні зміни між тваринами ураженими та лікованими коригуючими чинниками (p<0,05).

Як видно із даних, наведених у таблиці 1, у тварин, уражених тетрахлорметаном, вміст ТБК-реагуючих продуктів в сироватці крові зростає в обидва терміни дослідження (p<0,05). Аналогічна тенденція до підвищення спостерігається і в печінці щурів, яким вводили тетрахлорметан. На 7-у добу ураження вміст проміжних продуктів вільнорадикального окиснення зростає максимально.

Введення в уражений організм густого екстракту з листя білої шовковиці призвело до зниження вмісту ТБК-реагуючих продуктів в сироватці крові на 30,4 % на 4-у добу дослідження і на 32,8 % - на 7-ий день, в печінці вміст МДА знизився відповідно на 26 % і 28,6 % відносно уражених тварин.

Останнім часом у літературі з'явилися повідомлення, в яких вказується, що процесам переокиснення піддаються і білкові компоненти мембран. Це призводить до змін активності ферментів, порушення синтезу нуклеїнових кислот та накопичення токсичних продуктів метаболізму. Внаслідок окислювальної модифікації білкових компонентів під дією активних форм кисню (АФК) та токсичних метаболітів утворюються молекули середньої маси та пептиди [5, 14]. Дослідження показників ОМБ показало, що в сироватці крові та печінці щурів після ураження їх ССЦ проходить збільшення вмісту 2,4-динітрофенілгідрозонів нейтрального (370 нм) та основного характеру (430 нм).

Як видно з табл. 2, вміст 2,4-ДНФГ нейтрального характеру в сироватці крові та печінці уражених тварин збільшився відповідно у 2,2

та 1,9 раза на 4-у та у 2,4 і 2,17 раза на 7-у добу експерименту відносно інтактних тварин. Аналогічна тенденція до підвищення спостерігалась і для 2,4-ДНФГ основного характеру. Після корекції екстрактом відмічали достовірне зниження вмісту 2,4-ДНФГ нейтрального та основного характеру як в сироватці крові, так і в печінці піддослідних тварин майже до рівня норми.

В наших експериментах ми досліджували проникність еритроцитарних мембран та плазматичних мембран гепатоцитів.

Встановлено, що після ураження тварин CCl_4 підвищується відсоток проникнення мембрани еритроцитів, на що вказує збільшення еритроцитарного індексу інтоксикації (табл. 3).

На 4 -у та 7-у доби дослідження ЕІ збільшився у 1,35 та 1,4 раза відповідно. Це вказує на те, що після ураження проходить деструкція та зміна проникності мембран еритроцитів під дією токсичних чинників.

Таблиця 2. Вміст 2,4-ДНФГ в сироватці крові та печінці Гмкмоль/г білка) щурів, уражених CCl_4 ($M \pm t$; $n=5$)

Група тварин	2,4-ДНФГ нейтрального		2,4-ДНФГ основного характеру	
	Сироватка	Печінка	Сироватка	Печінка
	4 доба			
Інтактні	0,125±0,008	0,165±0,012	0,053±0,003	0,095±0,007
Уражені	0,274±0,011*	0,314±0,013*	0,095±0,002*	0,22±0,007*
Уражені+ корекція	0,133±0,006**	0,199±0,005**	0,063±0,004**	0,128±0,007**
	7 доба			
Інтактні	0,125±0,008	0,165±0,012	0,053±0,003	0,095±0,007
Уражені	0,295±0,011*	0,358±0,01*	0,113±0,009*	0,254±0,006*
Уражені+ корекція	0,138±0,006**	0,201±0,005**	0,075±0,003**	0,143±0,005**

Таблиця 3. Еритроцитарний індекс інтоксикації в крові (%) щурів, уражених CCl_4 ($M \pm t$; $n=5$)

Група тварин	Строк дослідження, доба	
	4-а	7-а
Інтактні	59,5±2,42	
Уражені	80,12±2,53*	82,42±2,07*
Уражені+ корекція	60,2±1,14**	71,97±1,11**

Після застосування густого екстракту з листя шовковиці ступінь

проникнення еритроцитарної мембрани значно знизився у 1,2 раза як на 4-у добу, так і на 7-у добу експерименту відносно рівня уражених тварин.

Паралельно нами було досліджено коригуючий вплив лікарської субстанції з шовковиці на стан плазматичних мембран гепатоцитів. Для цього ми визначили активність АлАТ і АсАТ. Внаслідок деструкції та зміни проникності плазматичних мембран клітин печінки підвищується активність як АлАТ, так і АсАТ в сироватці крові. Підвищення активності амінотрансфераз у печінці свідчить про порушення процесів переамінування в ураженому організмі [5, 14].

Дані з вивчення активності АлАТ в сироватці крові та печінці уражених тварин наведені в таблиці 4.

З таблиці 4 видно, що активність АлАТ в сироватці крові на 4-у добу розвитку гепатиту зростає в 3,3 раза, на 7-у добу дослідження в 2,7 раза, Це свідчить, що під впливом тетрахлорметану відбувається цитоліз гепатоцитів і переміщення ферменту в кров. Аналогічна тенденція до підвищення активності АлАТ спостерігалась і в печінці уражених тварин, що може бути захисною реакцією організму у відповідь на потрапляння ксенобіотику. Печінка в цей час посилено починає синтезувати даний ензим.

Таблиця 4. Активність АлАТ в сироватці крові (мкмоль/(л*год)) та печінці (мкмоль/(кг*год)) щурів, уражених CCl_4 ($M \pm m, n=5$)

Група тварин	Сироватка крові		Печінка	
	Строк дослідження, доба		Строк дослідження, доба	
	4-а	7-а	4-а	7-а
Інтактні	0,107±0,012		0,167±0,005	
Уражені	0,353±0,007*	0,291±0,027*	0,412±0,005*	0,456±0,013*
Уражені+ корекція	0,140±0,013**	0,094±0,015**	0,213±0,033**	0,193±0,009**

Введення в уражений організм густого екстракту з листя шовковиці призвело до нормалізації даного показника в обидва терміни дослідження.

Показники активності АсАТ в сироватці крові та печінці тварин, отруєних CCl_4 , наведені в табл. 5.

Таблиця 5. Активність АсАТ в сироватці крові (мкмоль/(л*год)) та печінці (мкмоль/(кг*год)) щурів, уражених CCl_4 ($M \pm m, n=5$)

Група	Сироватка крові	Печінка
-------	-----------------	---------

	Строк дослідження, доба		Строк дослідження, доба	
	4-а	7-а	4-а	7-а
Інтактні	0,114±0,007		0,164±0,003	
Уражені	0,305±0,007*	0,381±0,015*	0,330±0,007*	0,402±0,017*
Уражені+	0,154±0,008**	0,160±0,007**	0,181±0,007**	0,192±0,005**

При вивченні активності АсАТ в крові уражених тварин на 4-у \ у та 7-у доби дослідження встановлено зростання активності ферменту \ у 3,07 і 3,34 раза в порівнянні з нормою. Після введення екстракту * даний показник знизився відповідно на 2,27 та 2,38 раза відносно уражених тварин. В печінці тварин, отруєних тетрахлорметаном, рівень АсАТ на 4-у та 7-у доби дослідження зріс відповідно у 2 і 2,45 раза порівняно з інтактними тваринами, після корекції знизився відповідно у 1,8 та 2,1 раза відносно уражених тварин.

Вивчення активності амінотрансфераз в ураженому організмі після використання густого екстракту з листя шовковиці вказує на гепатопротекторні властивості даної лікарської форми, що дозволить успішно використовувати її при захворюваннях печінки.

Висновки

1. На основі проведених досліджень встановлено, що після введення густого екстракту з листя білої шовковиці тваринам, ураженим тетрахлорметаном, знижуються процеси перекисного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків.

2. Введення в уражений тетрахлоретаном організм густого екстракту з листя шовковиці білої призводить до нормалізації проникності плазматичних мембран гепатоцитів та еритроцитів, активності амінотрансфераз в досліджуваних органах та зменшенням відсотку ЕП.

Отже, дослідження даної лікарської форми доводить її виражену антиоксидантну та гепатопротекторну дію і вказує на доцільність подальшого вивчення з метою впровадження у практичну фармацію та медицину.

Література

1. Арчаков А. И., Михосоев И. М. Модификация белков активным кислородом и их распад // Биохимия. - 1998. - 54, №2. - С. 179-186.
2. Беленічев І.Ф., Левицький Є.Л., Гунський Ю.І. Антиоксидантна система захисту організму (огляд) // Совр. пробл. токсикол. - 2002. -№3.- С. 24-29.

3. Гонський Я.І., Корда М.М., Клищ І.М., Фира Л.С. Роль антиоксидантної системи в патогенезі токсичного гепатита // Пат. фіз. і експерим. тер. - 1996. - №2. - с. 43-45.
4. Колесова В.Г., Дадали В.А., Дойко В.І., Марченко В.А. Антиоксидантна терапія рослинами // Ефферент. терапія. - 1996.-№ 1.-с. 67-70.
5. Костюк В.А., Потапович А.І., Маслова Г.Т. Состояние антиокислительной защитной системы печени крыс при воздействии четыреххлористого углерода // Укр. биохим. журн. -1992.-№3.-С. 11-115.
6. Меньшикова Е.Б., Зенков І.К. Антиоксиданти і інгібітори радикальних окислювальних процесів // Успехи совр. біол. -1993. - Т. 113, вып. 4. - С. 442-454.
7. Панасик М.Т., Тимочко М.Ф. Значення перекисного окислення ліпідів в нормі та при адаптації до експериментальних впливів // Експерим. та клін. фізіол. - 1997. - № 2. - С. 92-98.
8. Покровский А.А. Биохимические методы исследований. М.: Медицина, 1969. - 650 с.
9. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г.. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / / В кн.: Современные методы в биохимии. Под ред. В.Н.Ореховича. - М. : Медицина, 1977. - С. 66 - 68.
10. Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В., Карибжанова Р.М. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лаб. дело. -1988.- №9.-С. 22-24.
11. Brent J.A., Rumack B.H. Role of free radicals in toxic hepatic injury. I. Free radical biochemistry // J. Toxicol. Clin. Toxicol. - 1993. -31, №1. -P. 139-171.
12. Coleman John B., Condie Lyman W., Lomb Robert G. The role of CCl₄ biotransformation in the activation of hepatocyte phospholipase C in vivo and in vitro // Toxicol, and Appl. Pharmacol. - 1988. - 295, №2.-P. 208-219.
13. Feher J., Vereckei A., Lengyel G. Role of free-radical reactions in liver diseases // Acta Physiol. Hung. - 1992. - 80, 3 1-4. - P. 351-361.
14. Reitman S., Frankel S. // Amer. J. clin. Path. - 1957. - Vol. 28, N. 1.-P. 56-60.
15. Vitozi Luttiano, Nastainzyk Wolfgang. Biding of reactive metabolites of CCl₄ to specific microsomal proteins // Biochem. Pharmacol. - 1987. - 236, № 9. - P. 1401 - 1408.

ОБОСНОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТОВ ЛОПУХА БОЛЬШОГО

Мохамад Махмуд Ассаф, Щекина Е.Г.,
Деримедведь Л.В., Дроговоз С.М.
Национальный фармацевтический университет, м. Харків

Проблема фармакологической коррекции воспаления, как и раньше, остается актуальной для современной медицины, поскольку до конца не решена, хотя НПВС являются одной из наиболее востребованных групп лекарственных препаратов. Эти препараты принимает каждый седьмой пациент, страдающий ревматическими заболеваниями, и каждый пятый с другими патологическими состояниями, которые ассоциируются с болями, воспалением и лихорадкой [23].

Анализируя данные литературы по фармакологическим свойствам современных противовоспалительных препаратов нестероидной структуры, следует отметить, что, несмотря на высокую клиническую эффективность, использование НПВС имеет определенные ограничения, которые можно объяснить серьезными побочными эффектами и осложнениями, связанными с механизмом их действия [22, 23]. Даже кратковременный прием этих препаратов в небольших дозах может привести к развитию побочных эффектов, которые встречаются приблизительно в 25% случаев, а у 5% больных может вызвать угрозу для жизни [23].

Именно поэтому, несмотря на разнообразный ассортимент противовоспалительных средств, постоянно проводится поиск новых комплексных схем лечения и препаратов с нетрадиционным механизмом действия и минимальными побочными эффектами. Одним из перспективных направлений создания безопасных и эффективных противовоспалительных средств является фитотерапия [12, 17].

В последние годы особенно возрос интерес к препаратам растительного происхождения [15, 16]. Они лишены многих недостатков, присущих синтетическим лекарствам, обладают более мягким действием, малотоксичны, не угнетают защитные силы организма. Кроме того, лекарственные растения отличаются разнообразием химического состава и содержат целый комплекс фармакологически активных веществ [17].

Лекарственные растения играют важную роль в народной медицине и применяются в качестве вспомогательных средств при лечении артрита и других ревматических заболеваний [15, 17]. В комплексной

терапии заболеваний суставов и соединительной ткани широко применяются арника горная, ива белая, крапива двудомная, лопух большой, одуванчик лекарственный, перец стручковый, сабельник болотный, брусника обыкновенная, борщевник европейский, ветреница дубравная, многоножка обыкновенная, сирень обыкновенная, солодка голая, шалфей лекарственный и другие [16].

Все растения с противовоспалительными свойствами можно в зависимости от содержания в них того или иного действующего вещества разделить на три группы. Наиболее выраженной противовоспалительной активностью обладают гликозиды салицин, кверцетин, салициловая и глициризиновая кислоты, некоторые флавоноиды, витамины-антиоксиданты и эфирные масла [15].

Первая группа – растения, содержащие салицилаты. Салицин был выделен из коры ивы в 1828 году. Впоследствии из этого алкалоида была получена всем известная салициловая кислота, а потом и ацетилсалициловая кислота. Салицилаты содержат следующие растения: лабазник вязолистный (таволга), пион уклоняющийся (корень), малина обыкновенная (лист), ива белая (кора), черный тополь (почки) и другие [16]. В остром периоде воспалительного процесса целесообразнее применять препараты этих лекарственных растений.

Вторая группа растений с противовоспалительными свойствами содержит фитостерины, ди- и тритерпеноиды и другие вещества, имеющие стероидную структуру. Фитоэстрогены связываются с эстрогеновыми рецепторами хрящевых клеток и тормозят их дальнейшее разрушение. Наибольшее количество фитостеринов содержится в солодке. Также содержат фитостерины смородиновый лист, паслен сладко-горький, горечавка желтая, багульник болотный, рододендрон даурский, солянка холмовая, борец ядовитый, ангелика китайская или дягиль, люцерна посевная и другие [16]. При лечении остеоартрита чаще всего используют растительные экстракты, богатые фитоэстрогенами [15].

Третья группа растений обладает вяжущим действием. При попадании на раневую поверхность или слизистую оболочку БАВ этих растений коагулируют поверхностные белки, в результате чего образуется плотная пленка из альбуминатов, что приводит к сужению кровеносных сосудов, понижению их проницаемости, уменьшает экссудацию. Также понижается чувствительность нервных окончаний. Так проявляется противовоспалительное действие вяжущих растений, таких как бадан, дуб, сумах дубильный, ольха, шалфей, ромашка и других [15, 7].

К числу растений, издавна используемых в народной медицине для лечения ревматических заболеваний, относится также лопух большой.

Корни лопуха содержат полисахарид инулин (до 45%), протеины (до 12,5%), эфирное бардоновое масло (до 0,17%), флавоноиды, серосодержащие соединения, жироподобные вещества, иридоидные гликозиды, пальмитиновую и стеариновую кислоты, белковые, дубильные и горькие вещества, в частности, горький сесквитерпеновый лактон – арктиопикрин. В корнях лопуха содержится около 1,2% меди, до 6% титана, 6,4% бора, 3,8% марганца, 7,5% стронция, 0,6% цинка, 3,7% олова, 0,5% ванадия, а железа до 35%. Особенно богат лопух аскорбиновой кислотой. В корне лопуха обнаружен медьсодержащий фермент уриказа, участвующий в процессе растворения солей мочевой кислоты при подагре и мочекислых диатезах [11, 18]. Листья лопуха содержат аскорбиновую кислоту, каротин, рутин, гиперозид, эфирное масло, слизи, дубильные вещества [11, 19, 20].

В плодах лопуха большого содержатся органические кислоты: яблочная, лимонная, алкалоиды, сапонины, кумарины, фенолкарбоновые кислоты и их производные; лигнаны: арктиин, арктигенин, металрезинол, лигнаны AL-D и AL-F. Арктигенин широко использовался в традиционной китайской медицине как противовоспалительное средство, но его молекулярный механизм долго оставался неизвестным. В фармацевтическом университете г. Шаньдун (Китай) был проведен ряд исследований механизма противовоспалительного действия арктигенина, точнее, изучалось его влияние на синтез оксида азота, активность ЦОГ-2 и провоспалительных цитокинов. В результате было установлено, что арктегинин подавлял активность липополисахаридов, стимулирующих синтез оксида азота и выделение провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α и ИЛ-6. На активность фермента ЦОГ он не оказывал влияния. Таким образом, было установлено, что противовоспалительный эффект арктигенина реализуется путем снижения синтеза окиси азота и липополисахаридов, но не за счет угнетения циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты [10].

Семена лопуха большого содержат очень мало лигнанов: (-) - арктигенин, лоппаол А, лоппаол В, лигнановый гликозид – арктиин, а также жирные масла - 21,4%, представленные кислотами: пальмитиновая - 9%, пальмитоленовая - 0,9%, стеариновая - 1%, олеиновая - 20,3%, линолевая - 67%, леноленовая – 1,7 %, миристиновая; высшие жирные кислоты: октадекатриен-3, транс,4-цис,12-овая - 9,9% [11, 19, 21].

Благодаря богатому химическому составу лопух обладает разнообразными фармакологическими свойствами [9, 10]. Экстракт корня лопуха входит в состав ряда БАД, предназначенных для

профилактики и комплексной терапии заболеваний суставов, является компонентом парафармацевтических кремов и бальзамов. В народной медицине отвар листьев и корней лопуха в виде примочек используется при подагре и ревматизме [10, 13].

Фитоэстрогены корней лопуха выполняют функцию протекторов соединительной ткани за счет нормализации гормонального фона, участия в синтезе коллагена и повышения уровня гиалуроновой кислоты [17]. Инулин обладает выраженными противовоспалительными свойствами. Благодаря большому количеству инулина и слизистых веществ корень лопуха защищает слизистую оболочку желудка от раздражения [15, 18]. С высоким содержанием инулина, а также с наличием его эфирного масла связывают мочегонное и гипогликемическое действие корня лопуха. Фруктоолигосахариды способствуют восстановлению баланса кишечной микрофлоры [14]. Полиацетилены обладают антибактериальной и противогрибковой активностью [9]. Полифенольные соединения обладают мощными антиоксидантными свойствами [4]. В корне лопуха также обнаружен ситостерин, соединение, эффективное для лечения аденомы предстательной железы [10].

Исследования, проведенные в КМАПО им. П.Л. Шупика и НМУ им. А.А.Богомольца подтвердили, что экстракты корня лопуха обладают выраженной противовоспалительной активностью [13].

Экстракт корней лопуха проявляет антибактериальную активность, активизирует обмен веществ, улучшает состав крови и мочи у больных подагрой, обладает противовоспалительными свойствами, укрепляет костную и мышечную ткань, стимулирует восстановительные процессы в хрящевой ткани, способствует выведению солей из суставов [9]. Народная медицина рекомендует корень лопуха для лечения ревматизма, полиартрита, артрозов, подагры. Он входит в состав капель Валентина Дикуля и других комплексных сборов для лечения больных, страдающих подагрой, артрозами и обменными артритами [13].

БАД Лопуха корни Burdock root в капсулах обладает мочегонным, желчегонным, антисептическим, антибактериальным, потогонным, жаропонижающим, антитоксическим, гипогликемическим, репаративным, противовоспалительным, противоревматическим и онкопротекторным действием и показана к применению при артритах, артрозах, ревматизме и других заболеваниях опорно-двигательного аппарата; подагре и других заболеваниях, связанных с нарушением обмена мочевой кислоты; сахарном диабете; экземе, дерматите, фурункулезе и других заболеваниях кожи; заболеваниях крови и лимфы; хроническом панкреатите; хроническом гастрите, ЯБЖ; отеках различного происхождения; для профилактики онкозаболеваний; при

нарушениях функции печени и желчного пузыря [1, 6, 7, 8].

Корень лопуха входит в состав фитокомплексов Хрящевит, Суставит и Сустагин, фиточая для суставов Ахилл, используемых для профилактики и терапии артритов, артрозов, подагры, заболеваний позвоночника [5].

БАД Лопух содержит межклеточную и внутриклеточную жидкость из корней лопуха применяется в комплексной терапии ЯБЖ и 12-перстной кишки, гастритов, колитов, запоров, заболеваний печени и желчного пузыря, атеросклероза, остеохондроза, артритов, подагры, суставного ревматизма, сахарного диабета, почечнокаменной болезни, циститов, кожных заболеваний, мастопатий, импотенции [5, 8].

Препарат Артромакс, содержащий корни лопуха и одуванчика, обладает антитоксическим, антиаллергическим, желчегонным, антиоксидантным действием.

Цивилин – комплексный противовоспалительный препарат, в состав которого входят жидкий экстракт корня лопуха и створок фасоли, обладает мощным противовоспалительным, дезинфицирующим, противоопухолевым, иммуностимулирующим, репаративным действием [3]. Цивилин применяется для профилактики и в комплексной терапии артритов, артрозов, ревматизма, сахарного диабета, хронического панкреатита, холецистита, гепатитов, ЯБЖ, псориаза, простатитов, мастопатий, злокачественных и доброкачественных новообразований, гиперхолестеринемий [1, 8].

Лопуха корней брикет применяется для профилактики и в комплексной терапии следующих заболеваний: подагра и мочекаменная болезнь, ревматизм, артрозы, артриты, остеохондроз, аденома предстательной железы, заболевания кожи; сахарный диабет, гепатиты, хронический панкреатит, гастриты, ЯБЖ и 12-перстной кишки, отравления; ожирение и атеросклероз; онкологические заболевания; наружно - фурункулез, экзема, угревая сыпь, трофические язвы, вялозаживляющие раны, ожоги, себорейный дерматит, облысение [2, 3]. Препарат Бердок/Корень лопуха применяется при артритах, ревматизме, подагре, остеохондрозе, ЯБЖ и 12-перстной кишки, ДГПЖ, сахарном диабете [8].

Несмотря на то, что препараты лопуха очень широко применяются в народной медицине, данных о его экспериментальных и клинических исследованиях недостаточно. Особенно мало информации о препаратах листьев лопуха.

Выводы

Таким образом, на основании вышеприведенных данных литературы, представляет интерес углубленное исследование противовоспалительной активности экстрактов корней и листьев лопуха

большого, что позволит расширить ассортимент противовоспалительных препаратов и будет способствовать оптимизации противовоспалительной терапии.

Литература:

1. Бизиков А.А., Долгополов А.А., Салтанова И.И., Дугсанова Л.А. Онкологический сбор для лечения рака. Патент Российской Федерации RU2246963, 2003.05.20.
2. Боев Р.С., Плотников В.М. Апоптозиндуцирующая и цитостатическая активность концентрированного сока корня лопуха // Материалы конф. «Актуальные вопросы разработки и применения иммунобиологических и фармацевтических препаратов», Томск, 2004. - С. 276.
3. Боев Р.С. Химическое исследование корней лопуха как источника биологически активных веществ противоопухолевого действия: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. - Томск, 2006. - 22 с.
4. Бубенчиков Р.А., Дроздова И.Л. Изучение антиоксидантной активности листьев растений рода лопух и травы фиалки полевой методами ТСХ и хемилюминесцентного анализа // Вестник Ставропольского государственного университета. – 2005. - №2. – С. 173-176.
5. Венгеровский А.И., Белобородова Э.И., Калинин Г.И., Бычкова Н.К. Методические рекомендации по применению биологически активных добавок к пище производства ООО "Биолит" в профилактике и комплексном лечении заболеваний человека. - Томск, 2004. - 90 с.
6. Гольдберг Е.Д., Зуева Е.П. Препараты из растений в комплексной терапии злокачественных новообразований. - Томск, 2000. - 129 с.
7. Жданов В.Н. Влияние извлечений из лопуха войлочного на токсические эффекты этанола и гипоксию: Автореф. дис. кан. биол. наук. - Томск, 1999. - 20 с.
8. Канакина Т.А. Противоязвенная активность извлечений из лопуха войлочного: Автореф. дис... кан. биол. наук. - Томск, 1997.- 20 с.
9. Керашева С.И., Шершнева О.К., Турецкова В.Ф. Антибактериальные свойства стабилизированного сока лопуха большого // Лекарственные растения Алтайского края. - Томск, 1986. - С. 36-39.
10. Кнауб Н.Н. Фитохимическое исследование и перспективы использования листьев лопуха большого, произрастающего в Алтайском крае, в качестве лекарственного сырья: автореф. дис.... фарм. наук. - Пермь, 2006. – 21 с.
11. Максютин Н.П., Четверня С.А. Технологические и фитохимические исследования корней лопуха большого при получении пищевого сиропа // Материалы докладов 1-ой Российской научно-практической конференции "Актуальные проблемы инноваций с нетрадиционными растительными ресурсами и создания функциональных продуктов", 18-

- 19 июня 2001 г, г. Москва / Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. 2001, № 5. – С. 21-28.
12. Мойбенко А.А., Павлюченко В.Б. Сучасні уявлення про біологічну роль флавоноїдів // Досягнення біології та медицини. – 2003. – № 1. – С. 72–79.
13. Поветьева Т.Н., Пашинский В.Г., Дудко В.В., Хоружая Т.Г., Жданов В.Н., Канакина Т.А., Першина О.В., Турлянцева О.А. Противовоспалительные свойства сухих экстрактов из корней и листьев *Arctium tomentosum* Mill // Растительные ресурсы. - 2001. - Т. 37, вып. 2. - С. 80-85.
14. Римкене С.П., Пенкаускене Э.А. Исследование углеводов лопуха репейника (*Arctium lappa* L.) // Роль ботанических садов в охране и обогащении растительного мира. – 1989. - Т. 2. - С. 125.
15. Руженкова И.В. Основы фитотерапии. М. : Изд-во «Феникс», 2005. – 188 с.
16. Серета П.І., Максютіна Н.П., Давтян Л.Л. Фармакогнозія. Лікарська рослинна сировина і фітозасоби. - Вінниця : Нова книга, 2006. – С. 252–259.
17. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология: Руководство для врачей. - М.: Мед. информ. агентство, 2000. - 976 с.
18. Струпан Е.А., Типсина Н.Н. Исследование корреляционной зависимости сухих веществ и инулина из дикорастущего растительного сырья, произрастающего в Красноярском крае // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2006. - №6. – С. 325-328.
19. Федосеева Л.М., Биндюк М.А. Установление технологических параметров лопуха большого // Химия растительного сырья. – 2008. - №1. - С. 149-150.
20. Федосеева Л.М., Кнауб Н.Н., Селигеева Т.Г. Гистохимический анализ листьев и корней лопуха большого (*Arctium Lappa* L.), произрастающего на территории Алтайского края // Химия растительного сырья. - 2004. - №1. - С. 61–64.
21. Шматков Д.А. Использование физико-химических методов анализа для изучения химического состава, оценки качества и стандартизации корней лопуха: Дис. ... канд. фармац. наук. - Москва, 2000. – 122 с.
22. Штрыголь С.Ю. Фармакологические свойства и проблемы безопасности применения НПВП – селективных и специфических ингибиторов циклооксигеназы-2 /С. Ю. Штрыголь / Провизор. – 2005. – №2. – С. 37-42.
23. Щекина Е.Г., Дроговоз С.М., Страшный В.В. НПВС – проблемы безопасности / Е. Г. Щекина, С. М. Дроговоз, В. В. Страшный // Провизор. – 2003. – №4. – С. 8-11.

Негода Т.С., Сятиня М.Л., Попович В.П., Сятиня В.А.
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ
Ужгородський національний університет, м. Ужгород

Для якнайповнішого і компетентного забезпечення населення міста і співробітників аптеки інформацією про наявні лікарські засоби нами сформований комплекс автоматизованої системи обробки фармацевтичної інформації, що складається з 5 основних програмних продуктів і отримав назву КАСОФІ. Його структура приведена на рис. 1.

Метою розробки програмного забезпечення (ПЗ) «Інформаційно-пошукова система лікар-аптека-споживач» є аналіз асортименту і роздрібних цін на лікарські засоби (ЛЗ) в аптеках міста Києва. Достовірна інформація про наявність в місті того або іншого лікарського препарату необхідна населенню, лікувально-профілактичним закладам і фармацевтичним організаціям. Регіональна комп'ютерна мережа дозволяє організувати своєчасне оновлення інформації, утворюючи тим самим електронний ринок ліків, де функції попиту і пропозиції автоматизовані.

При складанні алгоритму технічного завдання враховані наступні умови:

1) як початкова інформація мають бути використані дані про аптеки з їх реквізитами і додатковою інформацією про проїзд, необхідною населенню для придбання ЛЗ в них, а також асортимент пропозицій аптек з вказівкою цін;

2) при формуванні запиту на препарат має бути врахований перелік життєво-необхідних і найважливіших лікарських засобів для лікування гіпертонічної хвороби;

3) вищезгадана інформація повинна виводитися на дисплей по вимозі користувача, тобто програмний продукт повинен мати зручний інтерфейс;

4) аптечний працівник, що аналізує дані і видає інформацію про наявність ЛЗ, повинен мати, як правило, декілька варіантів відповіді на запит.

Алгоритм технічного завдання по формуванню запиту на ЛЗ представлений на рис. 2.

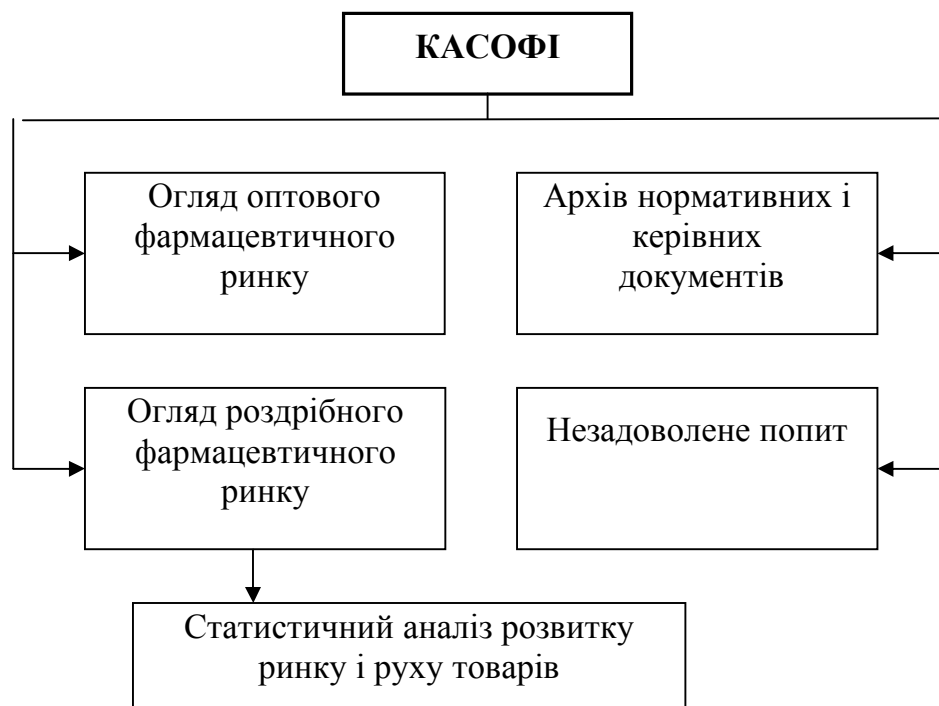


Рис. 1. Структура комплексної автоматизованої системи обробки фармацевтичної інформації

У ПЗ «Інформаційно-пошукова система лікар-аптека-споживач» є декілька форм, необхідних користувачеві для отримання інформації про наявність того або іншого лікарського засобу. Назви форм представлені в алгоритмі ПЗ (рис. 3).

Приклад інформації з форми "Аптечні установи" приведені в таблиці 1.

Таблиця 1.

Інформація форми "Аптечні установи"

№ Аптеки	Адреса	Телефон	Кількість ЛЗ
Аптека № 6 КП «Фармація»	02183, м. Київ, вул. Кібальчича, 13-А	512-70-69	870
Аптека № 7 КП «Фармація»	04053, м. Київ, вул. Артема, 10	272-11-09	21
Аптека № 8 КП «Фармація»	04050, м. Київ, вул. Артема, 103	483-31-65	89
і т.д.			
В огляді представлено:			

Аптек – 170
Найменувань у довіднику – 36949
Найменувань у продажу – 2599 (антигіпертензивних лікарських препаратів по всіх аптеках)

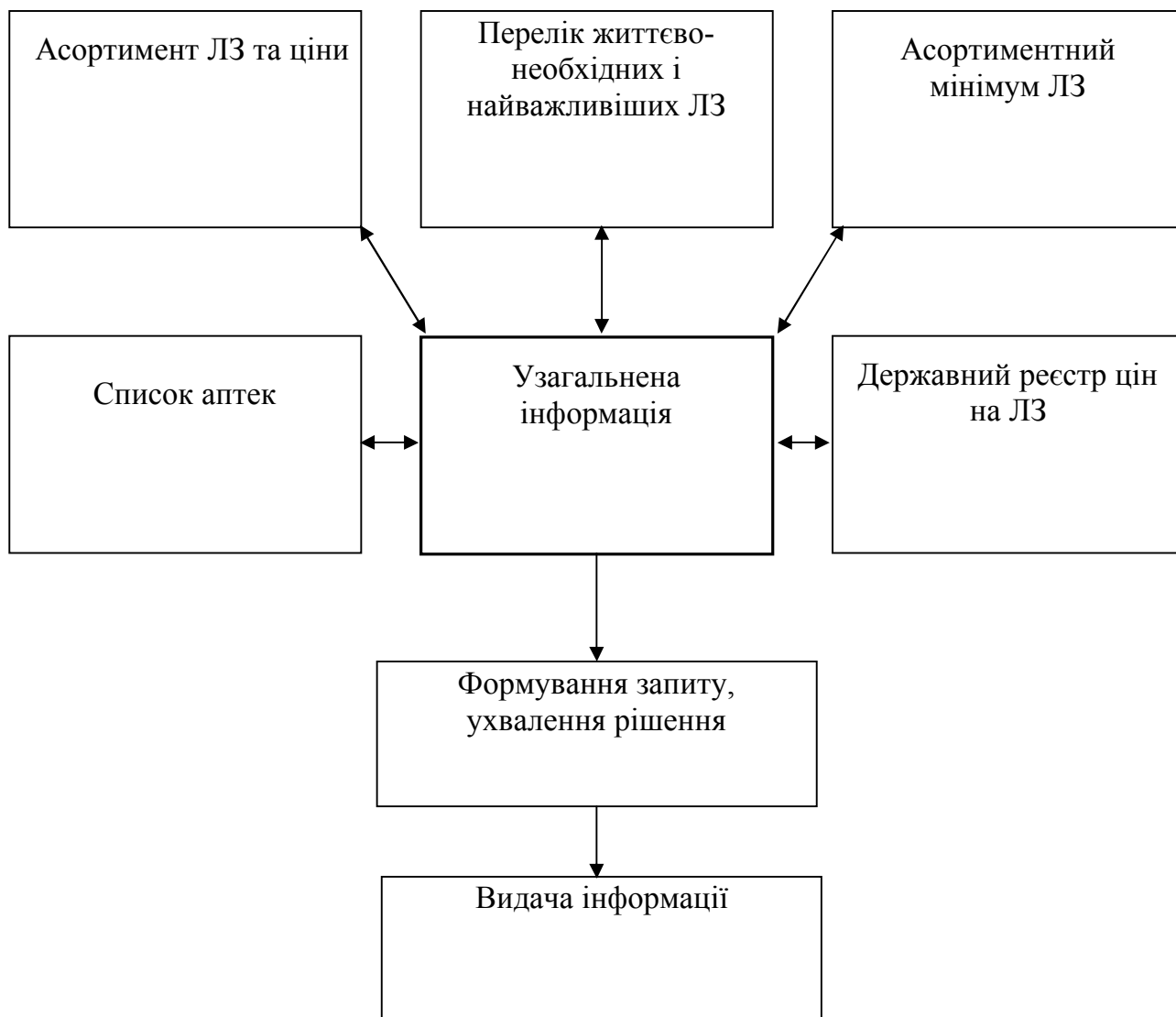


Рис. 2 . Алгоритм формування запиту і ПЗ «Інформаційно- пошукова система лікар-аптека споживач».

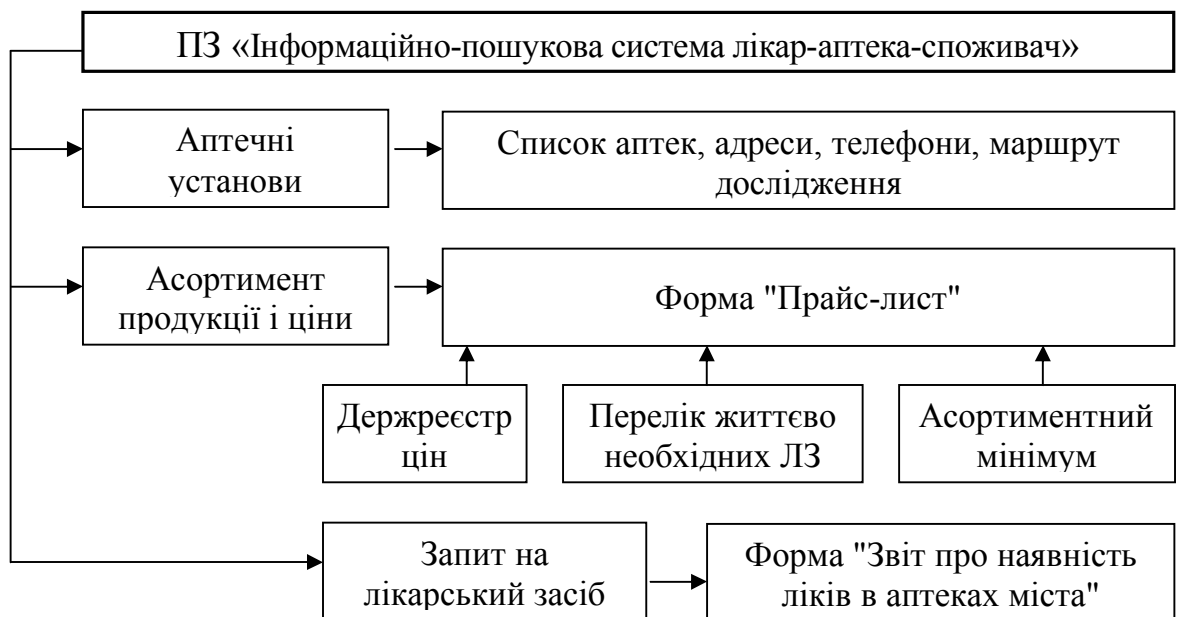


Рис. 3. «Алгоритм ПЗ «Інформаційно- пошукова система лікар аптека-споживач»

У таблиці 2 представлена форма «Прайс-лист» на ЛЗ конкретно вибраної аптеки. У ній приводиться ЛЗ з цінами і датою надходження, також указується виробник, що часто має велике значення для відповіді вимогливим покупцям.

Таблиця 2.

Інформація форми прас-лист

Назва препарату, лікарська форма	Виробник	Ціна, грн.	Дата надходження
Анаприлін-Здоров`я таб.по 10мг N50	Здоров`я, Харків	5.42	20.09.2010
Соталол-Апо таб.по 160мг N10x2 у конт.чарунк.уп.	Борщагівський ХФЗ (А	40.28	25.09.2010
Метопролол таб.по 100мг N30	Київмедпрепарат	7.44	27.09.2010
Беталок Зок таб.в/о з упов.вивільн.по 100мг N30 у фл.	АстраЗенека	103.14	27.09.2010
і т.д.			

Результатом пошуку є форма "Звіт про наявність ліків в аптеках міста" (табл. 3.).

Таблиця 3.

Результат пошуку препарату Беталок Зок таб.в/о з упов.вивільн.по 100мг N30 у флаконах по аптеках м. Києва.

Аптека	Адреса аптеки	Телефон	Ціна
Аптека «Фалбі»	Київ, ул. Шота Руставели, 24	246-78-32	103.14
Аптека «Фалбі»	Київ, ул. Симиренко, 2/19	402-47-14	103.14
Аптека «Фалбі»	Київ, пр. Бажана, 24/1	574-69-45	113.72
Аптека «Фалбі»	Київ, ул. Вышгородская, 33	430-23-20	113.84
і т.д.			

За підсумками роботи щодня підводяться статистичні дані по кількості запитів на ЛЗ (табл. 4).

Таблиця 4.

Статистичні підсумкові дані по запитах на ЛЗ

Адреса аптеки	Препарат	Дата надходження	На складі	Кількість запитів	% запитів	Кількість продаж
Вул. Деміївська, 41 (Голосіївський район)	Беталок Зок таб.в/о з упов.вивільн.по 100мг N30	27.09.2010	9	2	4	0

	у фл.					
і т.д.						

При необхідності можна отримати графічне зображення частки запитів у відсотках.

Якщо ЛЗ не вдається знайти в аптеках міста, то відмови також фіксуються в спеціальній таблиці незадоволеного попиту (табл. 5.)

Таблиця 5.

Незадоволений попит

Адреса аптеки	Препарат	Дата надходження	На складі	Кількість запитів	% запитів	Кількість відмов
Вул. Деміївська, 41 (Голосіївський район)	Беталок Зок таб.в/о з упов.вивільн.по 100мг N30 у фл.	27.09.2010	9	2	4	0
і т.д.						

Оновлення інформації здійснюється кожен тиждень. Дані з аптек поступають в довідково – інформаційний відділ офісу, які оперативно вводяться в базу даних ПЗ «Інформаційно-пошукова система лікар-аптека-споживач».

Висновки.

Створена нами інформаційно-пошукова система «лікар-аптека-споживач» дозволяє оптимізувати та полегшити пошук необхідної інформації з питань лікування та профілактики хвороб.

Література

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Фармакоэкономический анализ артериальной гипертонии // Проблема стандартизации в здравоохранении. - 2003. № 8. - С. 10-18
2. Заліська О.М., Використання методів фармако-економічної оцінки лікарських засобів в Україні: Методичні рекомендації. – Медичний університет ім. Данила галицького. – Львів.- 2002.- С.23
3. Нешина О.В., Лаврентьева Л.И. Анализ потребления лекарственных

ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ НА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСЛЕННЯ, АНТИОКСИДАНТНУ ТА МІКРОСОМАЛЬНУ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ ПРИ ОТРУЄННІ ЧОТИРИХЛОРИСТИМ ВУГЛЕЦЕМ

Олещук О.М.

Тернопільський державний медичний університет
ім. Горбачевського І.Я.

Зростання кількості токсичних уражень печінки, не дивлячись на значні успіхи сучасної теоретичної та практичної гепатології, пов'язано з бурхливим розвитком промисловості, погіршенням екологічної ситуації, зловживанням алкогольними напоями, широке впровадження хімічних засобів у побуті та значним зростання використання лікарських засобів, які мають гепатотоксичну дію [1,2]. Відомо, що саме печінка є головним органом метаболізму ксенобіотиків. Окислювальний метаболізм більшості речовин каталізується цитохром Р₄₅₀-залежною монооксигеназною ферментною системою [3]. За умов ураження печінки активність останньої знижується, що веде до подальшого ушкодження гепатоцитів, як екзо- так і ендogenous походження [4,5].

Універсальним механізмом, який відіграє ключову роль у реалізації токсичної дії переважної більшості речовин, є активація вільнорадикальних процесів. Механізм ушкодження клітин вільнорадикальними метаболітами, які утворюються в результаті біотрансформації значної кількості біоцидних ксенобіотиків, полягає у їх здатності ініціювати перекисне окиснення ліпідів та білків, ковалентно зв'язуватися з біомакромолекулами (білками, нуклеїновими кислотами, ліпідами), а також генерувати активні форми кисню, які є високотоксичними і здатні започатковувати нові ланцюги вільнорадикальних реакцій. Вираженість ушкоджуючої дії вільнорадикальних продуктів залежить від інтенсивності їх продукування та функціональної здатності системи антиоксидантного захисту [6].

Глутаргін – новий вітчизняний препарат, виробництва Харківської фармацевтичної фірми „Здоров'я”. Препарат об'єднує в своєму складі 2 амінокислоти – глютамінову кислоту та L-аргінін. Враховуючи те, що ці інгредієнти відіграють важливу роль в багатьох обмінних та фізіологічних процесах в організмі, серед головних ефектів глутаргину відмічають антитоксичну дію, стабілізувати клітинні мембрани

гепатоцитів, підвищувати антиоксидантний захист організму та інгібувати перекисне окислення ліпідів. L-аргінін, який входить до складу препарату, є прекурсором оксиду азоту, тому глутаргін здатен впливати на синтез цієї біологічно-активної молекули, що приймає участь у багатьох фізіологічних та патологічних процесах [7]. Згідно даних J.F. Arnal et al., 1995 в присутності L-глутамату відбувається активація синтезу оксиду азоту з L-аргініну [8].

Мета дослідження – вивчення впливу глутаргіну на активність процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантної та мітросомальної ферментної систем печінки при ураженні чотирьохлористим вуглецем.

Матеріали і методи. Токсичне пошкодження печінки відтворювалось чотирьохлористим вуглецем, який в суміші з рослинною олією в концентрації 50% вводили внутрішньоочеревинно одноразово з розрахунку 2 г/кг маси [4]. Тварин було рандомізовано на такі серії: контрольна група, якій вводили відповідний об'єм дистильованої води; дві групи тварин з токсичним гепатитом; дві групи - уражених CCL₄ та лікованих, глутаргіном повторно внутрішньоочеревинно в дозі 45 мг/кг, вперше через 6 год після введення токсичного агента, протягом 2-х та 6-и днів. Забій тварин здійснювали на 3 та 7-й день. Активність процесів ПОЛ в гомогенатах печінки вивчали спектрофотометрично по тесту з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) [9] та методом екстраговання гептано-ізопропіловою сумішшю гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) [10]. Активність СОД визначали за методом з нітротетразолієм синім в надосадовій рідині і розраховували за формулою, запропонованою авторами, виражаючи в одиницях активності [11]. Активність каталази в гомогенаті печінки визначали по методу [12], який базується на здатності перекису водню при зв'язуванні з молібдатом амонію стійке забарвлення.

Виділення мікросом проводили низько-швидкісним методом [13] який ґрунтується на тому, що мікросоми, будучи високочарженими частинками, здатні утворювати агрегати при додаванні іонів двовалентних металів, а останні нейтралізують негативний заряд мікросом. Проводили дослідження швидкості деметилювання диметиланіліну (n-деметилазну активність), яка визначається по кількості утвореного формальдегіду. Вміст формальдегіду в надосадовій рідині визначали спектрофотометрично за допомогою кольорової реакції Наша [14]. Здійснювали визначення p-гідроксилазної активності мікросом. Принцип методу полягає у дослідженні швидкості p-гідроксилювання аніліну, що визначається за кількістю утвореного пара-амінофенолу [14]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакету статистичних програм „Statgraphics” (Version 2.3

Statistical Graphic. Corp.1998) і системи управління базою даних Excel 5.0 (Microsoft, USA) з розрахунком відносних (р), середніх величин (М), їх середніх похибок (m). Оцінку вірогідності різниці між показниками проводили за критерієм Стюдента (t).

Результати дослідження та їх обговорення. Гостре токсичне ураження CCl_4 супроводжується активацією процесів вільнорадикального окислення у печінці.

Про що свідчить достовірне зростання вмісту ТБК-активних продуктів (на 44 та 30 %) та ГПЛ (на 73 та 30 % відповідно до термінів дослідження). Це супроводжується зниженням активності ферментів системи антиоксидантного захисту (табл. 1). Встановлено вірогідне зниження п-диметилазної (на 31,5 та 19,2 %) та р-гідроксилазної (на 25,4 та 16,8 %) активності мікросом печінки (рис.1). Зниження активності мікросомальних монооксигеназ у нелікованих тварин з модельованим гепатитом пов'язане, як відомо, з руйнуванням і декомпресією ферментів під впливом екзо- та ендогенних гепатотоксичних факторів [4]. Трансформація тетрахлорметану в мікросомах може проходити за гетеролітичним (іонним) і гомолітичним (вільнорадикальним) типами. Відомо, що радикали CCl_3 , що утворюються за гемолітичного типу трансформації CCl_4 , можуть безпосередньо інактивувати цитохром P_{450} [15,16].

Таблиця 1 Показники стану ПОЛ та антиоксидантної системи печінки за повторного введення глютаргін при гострому токсичному гепатиті (М±m)

Серії дослідів	Контроль	Гепатит 3 доба	Гепатит + глютаргін 3 доба	Гепатит 7 доба	Гепатит + глютаргін 7 доба
КАТ, мкат/кг	4,25±0,10	2,33±0,22*	3,15±0,27*	2,90±0,27#	3,47±0,20##
СОД, ум.од/г	4,59±0,10	2,64±0,39*	3,56±0,23*	2,95±0,18#	3,64±0,15##
ГПЛ, ум.од. /г	1,77±0,18	3,05±0,13*	2,58±0,07*	2,88±0,13#	2,47±0,09##
ТБК, ммоль/кг	3,06±0,10	4,40±0,22*	3,45±0,05*	3,96±0,07#	3,15±0,12##
Примітка. * – достовірність відносно контролю 3 доба, **– достовірність відносно ураження 3 доба, # – достовірність відносно контролю 7 доба, ##–**– достовірність відносно ураження 7 доба					

Нами було встановлено (табл. 1), що глутаргін викликає достовірне зменшення в печінці концентрації продуктів ПОЛ: ТБК- активних продуктів (на 22 і 20%) та ГПЛ (на 16 і 20%). Це супроводжується тенденцією до нормалізації активності антиоксидантних ферментів СОД (на 35 та 24 %) та КАТ (на 35 та 19 %). Відомо, що до складу біохімічної системи, яка регулює надлишкову ініціацію вільнорадикального перекисного окислення ліпідів, є супероксиддисмутаза, що каталізує дисмутацію супероксидних радикалів з утворенням менш токсичного перекису водню. Останній інактивується ферментом перекисом – каталазою, ензимом третього рівня антиоксиданного захисту [17]. Тому ми, спостерігаючи за зниженням вмісту продуктів вільнорадикального окислення та нормалізацією активності ферментів, вважаємо, що глутаргін проявляє інгібуючу дію на систему ПОЛ, активує ферментативну антиоксидантну систему гепатоцитів в умовах модельованої патології печінки. В реалізації антиоксидантних властивостей препарату відіграє здатність препарату відновлювати аміак знешкоджуючу функцію печінки, за рахунок активації орнітинового циклу та зв'язування аміаку глютаміновою кислотою з утворенням глютаміну [Фролов], а також стабілізувати мембрани гепатоцитів за рахунок зниження активності цитолітичних ферментів [18]. Слід зазначити, що самі амінокислоти: глютамінова [19] і L-аргінін [20] здатні знижувати активність процесів ПОЛ.

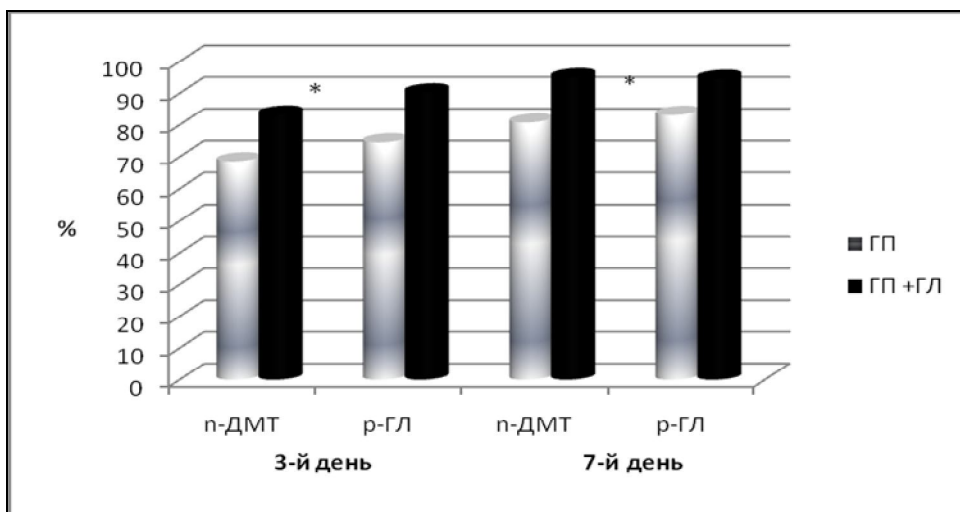


Рис.1 Вплив глутаргіну на показники n-диметилазної (n-ДМТ) та p-гідроксилазної (p-ГЛ) активності мікросом (ГП – гепатит, ГП+ГЛ – гепатит+глутаргін)

Разом з тим, при введенні глутаргіну в мікросомальних функціях печінки відбувається статистично достовірна і суттєва нормалізація

активності монооксигеназ: п-деметилазну активність зростає на 22,3 та 17,7 %, р-гідроксилазна активність – на 21,0 та 13,6 % відповідно до термінів експерименту (рис.1). Активуючий вплив на мікросомальну ферментну систему печінки свідчить про те, що глутаргін проявляє індукуючий вплив на систему біохімічної детоксикації печінки. Про підвищення активності цх Р-450 аргініну повідомляють інші науковці [21,22]. Активація метаболізму ксенобіотиків знижує реактивність утворених метаболітів, що в свою чергу також сприяє пригніченню процесів вільнорадикального окислення [23].

Висновки.

1. Гостре токсичне ураження печінки тетрахлоретаном призводить до активації процесів вільнорадикального окислення, зниження активності ферментів антиоксидантного захисту та мікросомальних ферментів.

2. Глутаргін при його повторному введенні при гострому токсичному гепатиті призводить до пригнічення процесів ліпопероксидації, відновлення активності ферментів антиоксидантного захисту та мікросомального окислення печінки.

Література

1. Пентюк А.А., Мороз Л.В., Паламарчук О.В. Поражение печени ксенобиотиками // Совр. проблемы токсикологии. – 2001. – №2. – С. 8-16.
2. Holland E.G., Dreyer F.V. Drug-induced disorders // AM. Fam. Physician. – 1997. – V.56, №7. – P.1781-1792.
3. Арчаков А.И., Карузина И.И. Окисление чужеродных соединений и проблемы токсикологии // Вест. АМН СССР. – 1988. – №1. – С. 14-24.
4. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени. - К.: Здоров'я, 1989. – 168 с.
5. Mechanisms of Hepatotoxicity / Hartmut Jaeschke, Gregory J. Gores, Arthur I. Cederbaum et al. // Toxicological Sciences – 2002.– V.65. – P.166-176.
6. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 252с.
7. Меркулова Ю.В., Гомон О.Н., Чайка Л.А. Фармакологические исследования препарата глутаргін // В зб. робіт наук.-практ. конф. „Глутаргін – нові принципи фармакотерапії захворювань печінки” – Харків, 2003. – С.7-10.
8. Interactions between L-arginine and L-glutamine change endothelial NO production / J.F. Arnal, T. Munzel, R.C. Venema et al. // J. Clin. Invest.

- 1995. – V.95 – P.2565-2572.
9. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
 10. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
 11. Метод определения активности каталазы / М.А.Королук, Л.И.Иванова, И.Г.Майорова, В.Е.Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
 12. Чевари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-684.
 13. Shenkman J.B., Cinti D.L. Preparation of microsomes with calcium // Methods of enzymology. – 1974. – V.52, №8. – P. 83-89.
 14. Карузина И.И., Арчаков А.И. Выделение микросомной фракции печени и характеристика ее окислительных систем // В кн.: Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. – С. 49-62.
 15. Slater T.F., Sawyer B.C. The effect of carbon tetrachloride on rat liver microsomes during the first hours of poisoning in vivo and the modifying actions of prometasin // Biochem. J. – 1989. – V.211, № 3. – P. 317-324.
 16. Костюк В.А. Роль ковалентного связывания и перекисного окисления липидов в повреждении печени четыреххлористым углеродом // Биохимия. – 1991. – Т. 56, вып. 10. – С. 1878-1885.
 17. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии // Гепатология. – 2003. – №3. – С.7-13.
 18. Олещук О.М. Ефективність застосування донаторів синтезу оксиду азоту при гострому токсичному гепатиті // Мат. конф. „Здобутки клін. та експер. медицини” – Тернопіль, 2004. – С.130.
 19. Гриців О.В., Олещук О.М. Корекція метаболічних порушень у печінці, які виникають при хронічній інтоксикації моно оксидом вуглецю // Мат. конф. „Здобутки клін. та експер. медицини” – Тернопіль, 2004. – С.124.
 20. Лікувально-профілактична ефективність L-аргініну при гіпоксії різного типу / К.А. Посохова, О.В. Гриців, І.М. Кліщ та ін. // Укр. мед. вісті. – 2003. – Т.5. – №1(63). – С. 215.
 21. Губергриц Н.Б. Печеночная энцефалопатия. // Doctor. – 2004. – №1. – С.62-65.
 22. Appleton J. Arginine: Clinical potential of a semi-essential amino // Altern. Med. Rev. – 2002. – №7(6). – P.512-522.

ФАРМАКОЛОГИИ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА ПРИ

ХОЛЕСТЕРИНОВОМ КОРМЛЕНИИ У КРОЛИКОВ

Остапенко А.А., Белай И.М.

Запорожский государственный медицинский университет,
г. Запорожье

В современной практической медицине ощущается острый дефицит оригинальных препаратов в профилактике и лечении атеросклероза и его осложнений (инфаркты, инсульты и др.). Особое внимание обращается на производные пурина и ксантина. Известно, что аналоги изучаемых веществ проявляют коронаролити-ческую, антигипертензивную, противогерпетическую, антифлогогенную, бронхолитическую, салуретическую, антиагрегантную, миорелаксирующую и другие виды активностей.

В связи с тем, что производные ксантинов являются структурно приближенными веществами к биологическим молекулам организма человека, а также то, что метаболизм в клетке достаточно апробирован на протяжении длительного времени, особой значимости приобретает изучение гипополипидемического действия новых производных ксантина.

Цель исследования – изучение влияния производных ксантина на показатели липидного обмена у кроликов на фоне холестеринowego кормления.

Материалы и методы исследования. Экспериментальный атеросклероз у кроликов вызывали по методике Н.Н.Аничкова ежедневным скармливанием холестерина (ХС) в дозе 250 мг/кг в подсолнечном масле. Водную суспензию производных ксантина (в дозе 57,0 мг/кг для вещества 25 и 55,1 мг/кг для вещества 32), а также эталонный препарат аторвастатин (в дозе 14 мг/кг) вводили животным вместе с атерогенной смесью. На модели гиперлипидемии у кроликов действие препаратов исследовали в лечебном режиме, когда препараты назначались при наличии гиперлипидемии на фоне продолжающегося холестеринowego кормления (1,5-месячное введение холестерина, а затем 1,5-месячное введение препаратов на фоне холестерина). Для эксперимента использовались 30 беспородных кроликов-самцов весом 2,8-3 кг, которые распределились на группы: контрольная; животные, получавшие эталонный препарат аторвастатин; животные, получавшие исследуемое вещество 25 (7-(2-гидрокси-3-изопропокси-пропил)-3-метил-8-(4-фенилпиперазин-1-ил) – ксантин; животные, получавшие исследуемое вещество 32 (7-(3-(4-хлорофенокси)-2-гидрокси-пропил)-3-метил-8-(4-метилпиперидин-1-ил) – ксантин). До начала кормления, а также на 15, 30, 45, 60, 70, 80, 90 дни кормления (лечебный режим) у кроликов кровь из краевой вены уха брали для исследования показателей липидного обмена – общего

холестерина(ОХС), триглицеридов(ТГ) и β - липопротеидов(β -ЛП)[1]. На 90 день всех кроликов забили под этаминал-натриевым наркозом воздушной эмболией и взяли у них аорты для биохимического определения содержания холестерина[2].

Результаты и их обсуждение. На модели гиперлипидемии у кроликов действие исследуемых нами отобранных двух соединений исследовалось в лечебном режиме, когда препараты назначались при наличии гиперлипидемии на фоне холестеринавого кормления.

Основываясь на данных скрининговых исследований на моделях гиперлипидемии у крыс были отобраны наиболее активные соединения 25 и 32. Эффективность исследуемых веществ оценивалась в сравнительном аспекте с современным антиатеросклеротическим препаратом аторвастатином.

В таблице 1 показана динамика показателей липидного обмена у кроликов при введении 7-(2-гидрокси-3-изопропокси-пропил)-3-метил-8-(4- фенилпиперазин – 1 - ил) – ксантина (вещество 25) и 7-(3 – (4 – хлорофенокси) -2-гидрокси-пропил)-3-метил – 8 – (4 – метилпиперидин – 1 – ил) – ксантина (вещество 32) в лечебном режиме на фоне холестеринавого кормления. Из данных таблицы видно, что оба соединения начинали снижать уровень ОХС, начиная с 25 дня введения (70 день холестеринавого кормления) на 27,8% и 30,4% соответственно соединение 25 и 32). Препарат сравнения аторвастатин проявлял гипохолестеринемическое действие на 15 и 25 дни введения (на 27,3% и 25,4% соответственно). Этот эффект усиливался на 35 и 45 день введения (80 и 90 дни холестеринавого кормления) (ОХС снижался на 33,1% соответственно при введении вещества 25). При этом вещество 32 свой гипохолестеринемический эффект не повышало на 35 и 45 дни введения (на 33,7% и 30,4% соответственно).

Уровень ТГ эталонный препарат аторвастатин снижал на 25 и 45 день введения (70 и 90 дни холестеринавого кормления) (на 24,1% и 16,9% соответственно). При этом, исследуемые вещества, наоборот повышали содержания ТГ на 26,5% (на 35 день введения соединения 25) и на 43,8% и 42,5% соответственно (на 25 и 35 дни введения соединения 32).

Гипо- β -липопротеидемическое действие наиболее существенно проявлялось при введении вещества 32 (на 42,1%, 40,8% и 18,8% соответственно на 25, 35 и 45 дни введения, на 70,80,90 дни холестеринавого кормления). Умеренно снижали уровень β -ЛП вещества 25 на 24,9% и 19,0% соответственно на 25 и 35 дни введения. В то же время препарат сравнения аторвастатин снижал уровень этого показателя на 26,8% (на 15 день), на 41,9% (на 25 день), на 33,4% (на 35 день) и на 27,1% (на 45 день введения) соответственно.

Таким образом, введение исследуемых веществ в лечебном режиме сопровождалось выраженным гиполипидемическим действием. Причем, вещества 25 и 32 не уступали аторвастатину по степени снижения уровня ОХС и β - липопротеидов, уступая последней по степени гипотриглицеридемического действия.

Таблица 1

Динамика изменений показателей липидного обмена в сыворотке крови и ткани аорты при введении исследуемых препаратов в лечебном режиме на фоне холестеринаного кормления.

Препарат, группа	Дни эксперимента							
	исход	15 день	30 день	45 день	60 день	70 день	80 день	90 день
	Дни введения исследуемых препаратов							
				исход	15 день	25 день	35 день	45 день
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Холестерин в сыворотке крови (мМоль/л)

Контроль n=7	1,30± 0,14	5,64± 0,96	9,08± 0,58	10,33 ±0,99	12,75± 1,10	13,92 ±0,82	15,19 ±0,94	17,03 ±0,60
аторвас татин n=7	1,46± 0,15	5,51± 0,50	10,20 ±0,97	8,51± 0,94	9,27± 0,76 p<0,05 -27,8%	10,38 ±0,66 p<0,0 1 - 25,4%	10,57 ±0,92 p<0,0 1 - 30,4%	11,22 ±1,53 p<0,0 1 - 34,1%
Веществ о 25 n=8	1,24± 0,10	6,80±0, 54	8,06± 0,92	9,23± 0,69	9,65± 1,08 p>0,05 -24,3%	10,05 ±1,01 p<0,0 5 - 27,8%	10,82 ±0,26 p<0,00 1 - 28,7%	11,40 ±0,53 p<0,00 1 - -33,1
Веществ о 32 n=8	1,16± 0,06	5,14± 0,41	6,24± 0,33	10,22 ±0,86	10,93± 0,51 p>0,05 -14,3%	9,69± 0,58 p>0,0 5 - 30,4%	10,07 ±0,86 p<0,0 1 - 33,7%	11,96 ±0,95 p<0,0 1 - 30,4%

Триглицериды в сыворотке крови (мМоль/л)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Контрольная n=7	0,27± 0,009	0,91 ±0,0 58	0,78± 0,066	1,17 ± 0,071	1,45± 0,121	1,62± 0,096	2,00± 0,092	3,50± 0,183
Аторвастатин n=7	0,47± 0,047	0,50 ±0,0 32	1,03± 0,062	1,21 ± 0,080	1,42± 0,080 p>0,05 -2,1%	1,23± 0,083 p<0,05 24,1%	1,91±0, 0,091 p>0,05 -4,5%	2,91± 0,064 p<0,05 - 16,9%
Вещество 25 n=8	0,60± 0,059	0,91 ±0,0 73	1,19± 0,021	1,43 ± 0,119	1,17± 0,166 p>0,05 - 19,32%	1,80± 0,058 p>0,05 +11,1 %	2,53± 0,111 p>0,05 +26,5%	3,13± 0,120 p>0,05 - 10,6%
Вещество 32 n=8	0,33± 0,018	0,37 ±0,0 39	0,56± 0,109	1,24 ± 0,083	1,37± 0,107 p>0,05 - 5,52%	2,33± 0,129 p<0,00 1 +43,8 %	2,85± 0,061 p<0,001 +42,5%	2,97± 0,193 p>0,05 -15,2 %

β-липопротеиды в сыворотке крови (ммоль/л)

Контрольная n=7	112,8± 3,29	205,5± 7,55	328,8± 11,29	272,1± 16,28	238,1± 21,55	345,0± 17,93	380,0 ±50,7 1	436,9 ± 14,61
Аторвастатин n=7	93,1± 9,77	153,7± 11,64	382,5± 21,77	346,2± 12,13	174,3± 6,57 p<0,05 - 26,8%	200,7± 19,00 p<0,00 1 -41,9%	253,1 ±18,9 7 p<0,00 1 -33,4 %	318,7 ± 10,93 p<0,00 1 - 27,1%
Вещество 25 n=8	95,6± 8,32	226,8± 8,61	264,3± 10,75	291,2± 15,02	245,6± 11,07 p>0,05 +3,1%	259,4± 17,64 p<0,00 1 -24,9%	308,1 ± 15,87 p<0,0 5 -19,0	363,1 ± 12,50 p>0,0 5 - 16,9%
Вещество 32 n=8	81,8± 8,13	194,3± 12,30	300,0 ± 18,99	245,6± 84,7	195,0± 13,36 p>0,05	200,0± 7,205 p<0,00	225,0 ±16,7 1	355,0 ± 17,11

					- 18,2%	1 -42,1%	p<0,00 1 - 40,8%	p<0,0 1 - 18,8%
--	--	--	--	--	------------	-------------	---------------------------	--------------------------

Исследованиями аорты кроликов установлено, что формирование экспериментального атеросклероза приводит к патологическому отложению ХС в ней – рост содержания с $3,51 \pm 0,22$ мкмоль/г (интактная группа) до $9,00 \pm 0,19$ мкмоль/г на 90 день, т.е. увеличение в 2,56 раза. Назначение в лечебном режиме приводило к снижению содержания ХС в аорте: на 41,5% при введении аторвастатина ($5,26 \pm 0,19$ мкмоль/г) и на 49,3% ($4,56 \pm 0,32$ мкмоль/г) у соединения 25, а также на 54,7% ($4,08 \pm 0,21$ мкмоль/г) для соединения 32 соответственно.

Выводы.

1. Исследуемые соединения 25 и 32 обладали существенным гипохолестеринемическим действием, не уступающее аторвастатину.
2. Вещества 25 и 32 не вызывали гипотриглицеридемического эффекта. Препарат сравнения при этом обладал умеренным гипотриглицеридемическим эффектом.
3. Гипо- β -липопротеинемическое действие вещества 25 было умеренным, а вещества 32 значительным, не уступающее аторвастатину.
4. Соединения 25 и 32 выражено снижали уровень ХС в ткани аорты, превосходя аторвастатин на фоне холестеринавого кормления.

Литература

1. Колб В.Г. Справочник по клинической химии/ В.Г.Колб, В.С. Камышников.- К.: Беларусь, 1982.- С. 206-2-8, 223-224,241-242.
2. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен)/Под ред. М.И. Прохоровой.-Ленинград: ЛГУ, 1982.-С. 181-183.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА НОСІВ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ – ЕМУЛЬГЕЛІВ ТА ГЕЛІВ

Павх О.І., Соколова Л.В., Бердей І.І., Барна О.М.
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.
Горбачевського, Тернопіль

Як відомо ефективність, переносимість і повнота терапевтичного ефекту діючих речовин у м'яких лікарських формах безпосередньо залежить від допоміжних компонентів, а саме основ. Тому, для

досягнення оптимальної місцевої терапії, ґрунтовні знання щодо носіїв лікарських речовин, їх складу, фізичних та фізико-хімічних характеристик є дуже важливим та актуальним питанням у створенні нових та ефективних лікарських засобів для місцевого застосування. Сучасні мазеві основи – це складні суміші, які складаються з різноманітних інгредієнтів, що належать до шести основних груп: гідрофільні і ліофільні основи, емульгатори, гелеутворювачі, консерванти та антиоксиданти. Вони дозволяють створювати сучасні високоефективні лікарські форми з визначеними характеристиками, проте, з іншої сторони, широкий вибір допоміжних речовин ускладнює правильний вибір між кількома альтернативними компонентами. Для того, щоб спростити вибір і обрати правильний носій для конкретного діючого компоненту, необхідно класифікувати основи на декілька груп, такі як мазі, гелі, емульгелі та креми та провести їх порівняльну характеристику.

На сьогоднішній час однією з найбільш поширених форм серед м'яких лікарських засобів є гелі на основі різних полімерних гелеутворюючих агентів, проте крім гелевих основ все більшої популярності здобувають емульгелеві основи – складні гетерогенні системи, які поєднують у собі як особливості емульсійних систем, так і властивості полімерних носіїв. Метою даного дослідження було провести порівняльний аналіз фармако-технологічних і фізико-хімічних характеристик цих мазевих основ [1, 3].

Кожна основа володіє певними особливостями, має свої переваги і недоліки. Перевагами емульгелевої основи є можливість безпроблемно вводити діючі речовини з різними фізико-хімічними властивостями і забезпечення їх високої біологічної доступності, вона є стабільнішою в порівнянні з традиційними емульсіями і потребує меншої кількості емульгаторів. Проте дана основа має і свої недоліки – введення натуральних олій може призводити до прогіркнення і часткового псування лікарської форми, що буде впливати на термін придатності та споживчі характеристики лікарського засобу. Щодо гелевих основ – то вони не проявляють токсичної дії, легко наносяться на поверхню шкіри та слизові оболонки, утворюючи тонку плівку; більш повно та рівномірно вивільняють лікарські речовини; поглинають екскреторні та секреторні продукти шкіри, добре змиваються водою, додатково забезпечують зволожуючу, пом'якшуючу та охолоджуючу дію. Головним недоліком гелів є те, що ряд речовин не можливо ввести в дану основу, або це потребує додаткового введення допоміжних речовин, які можуть зумовлювати подразнюючу чи алергізуючу дію.

Як об'єкти дослідження нами були обрані емульгелі на основі кукурудзяної олії та гелеутворювача – карбополу різної концентрації

(від 0,5 % до 1,5 %) та карбополові гелі аналогічної концентрації, склади яких наведені в таблиці 1.

Ми зупинили свій вибір на гелеутворювачі карбополі, оскільки даний компонент широко використовується у фармацевтичній промисловості і має ряд переваг: висока в'язкість гелів при низьких концентраціях полімеру; термічна та мікробіологічна стійкість, стабільність і хімічна стійкість при зберіганні; сумісність з багатьма лікарськими речовинами; можливість отримання гелів з широким діапазоном рН від 4 до 10; легкість контролю в'язкісних властивостей одержуваних гелів; відмінні суспендуючі властивості; здатність стабілізувати емульсії I і II роду; гіпоалергенність; тиксотропність, що полегшує їх екструзію з туб; легкість нанесення і видалення з поверхні шкіри; висока абсорбція лікарських речовин [1, 2, 5, 6].

Всі розроблені рецептури основ підлягали всебічному вивченню органолептичних, фізико-хімічних, реологічних і споживчих характеристик. Результати вивчення органолептичних і фізико-хімічних властивостей досліджуваних основ наведені в табл. 2.

Таблиця 1.

Рецептура модельних прописів мазевих основ

№	Складники	Кількість компонентів (в грамах)					
		№1	№2	№3	№4	№5	№6
1	Емульгатор I роду ОС-20 (ГОСТ 10730-82)	3,0	3,0	3,0	—	—	—
2	Емульгатор II Цетиловий спирт (ЄФ 5 вид., 2004 р., стор. 3475, монографія Cetyl alcohol)	3,0	3,0	3,0	—	—	—
3	Олія кукурудзяна (ТУ У 1 8.453-97, Амер. Фармакопе я24 вид., стор. 2439, моногр. Corn Oil)	10,0	10,0	10,0	—	—	—
4	Карбопол	0,5	1,0	1,5	0,5	1,0	1,5

	(ДФУ 1 вид., стор. 215; ЄФ4 вид., 2002 р.)						
5	Триетаноламін (ДФУ I вид., с 264, БФ 2000, монографія Triethanolamine)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
6	Вода (Додаток до ДФУ / вид. – 2004. – с. 308, 309)	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

Для більш детального вивчення даних основ були проведенні дослідження структурно-механічних властивостей розроблених рецептур на віскозиметрі BROOKFIELD DV-11 +PRO (США) із циркуляційною банею при температурі 20 ± 1 °С (передбачувана температура зберігання мазей) та 34 ± 1 °С (температура слизових оболонок і шкіряного покриву людини). На основі отриманих даних були побудовані криві залежності напруги зсуву τ від швидкості зсуву D_t . Як видно з рис. 3. досліджувані основи характеризуються неньютонівським (псевдопластичним) типом текучості. Як видно з даних реограм, які відображають залежність дотичної напруги зсуву (τ) від градієнту швидкості зсуву D_t (s^{-1}), всі зразки мали незначні тиксотропні властивості, про що свідчить наявність петель гістерезису. Ці дані дають право стверджувати, що усі зразки мають здатність до відновлення своєї структури.

Таблиця 2

Органолептичні і фізико-хімічні властивості модельних прописів мазевих основ

№	Модельний пропис	Візуальна оцінка при кімнатній температурі			Термостабільність			Колоїдна стабільність	рН
		1 доба	3 доба	5 доба	1 доба	2 доба	3 доба		
1.	Модельний пропис № 1	маса білого кольор	– " –	– " –	без змін	– " –	часткове розш	не стабільна	6,3

	(емульгель)	у, легкої структури					арування маси		
2.	Модельний пропис № 2 (емульгель)	біла кремоподібна маса	– " –	– " –	без змін	– " –	– " –	стабільна	6,5
3.	Модельний пропис № 3 (емульгель)	біла кремоподібна маса	– " –		без змін			стабільна	6,4
4.	Модельний пропис № 1 (карбоповий гель)	прозора гелеподібна маса	– " –		без змін			стабільна	7,0
5.	Модельний пропис № 2 (карбоповий гель)	прозора гелеподібна маса	– " –	– " –	без змін	– " –	– " –	стабільна	7,1
6.	Модельний пропис № 3 (карбоповий гель)	щільний прозорий гель	– " –	– " –	без змін	– " –	– " –	стабільна	7,0

Подальшими дослідженнями було визначення залежності структурної в'язкості досліджуваних основ Ю (Пас×сек) при температурі 34 °С, (відповідає температурі слизових оболонок і шкірних покривів від швидкості зсуву $D\dot{\gamma}$ (c^{-1}), при яких моделюється намазуваність гідрофільних мазей на шкіряний покрив і слизові оболонки. Дані досліджень визначили, що під впливом градієнту швидкості в'язкість систем починає зменшуватися і основи починають текти.

Можна спрогнозувати, що досліджувані основи мають добрі споживчі характеристики і потребують незначних зусиль для рівномірного розподілу на шкірних покривах. Було також

встановлено, що чим вища концентрація гелеутворювача, тим більш в'язкою є система. Це дозволяє зробити висновок, що основи з високою концентрацією карбополу, як гелеутворювача, будуть утворювати стабільні основи, проте їх споживчі характеристики будуть дещо незадовільними, оскільки вони будуть потребувати значних зусиль для рівномірного розподілення мазі на шкірних покриттях. [3, 4, 7]. Проте, слід зазначити, що мазеві основи з високою концентрацією карбополу, доцільно застосовувати для виготовлення очних мазей, які, змішуючись зі слезовою рідиною в 1,5-3 рази зменшують свою в'язкість.

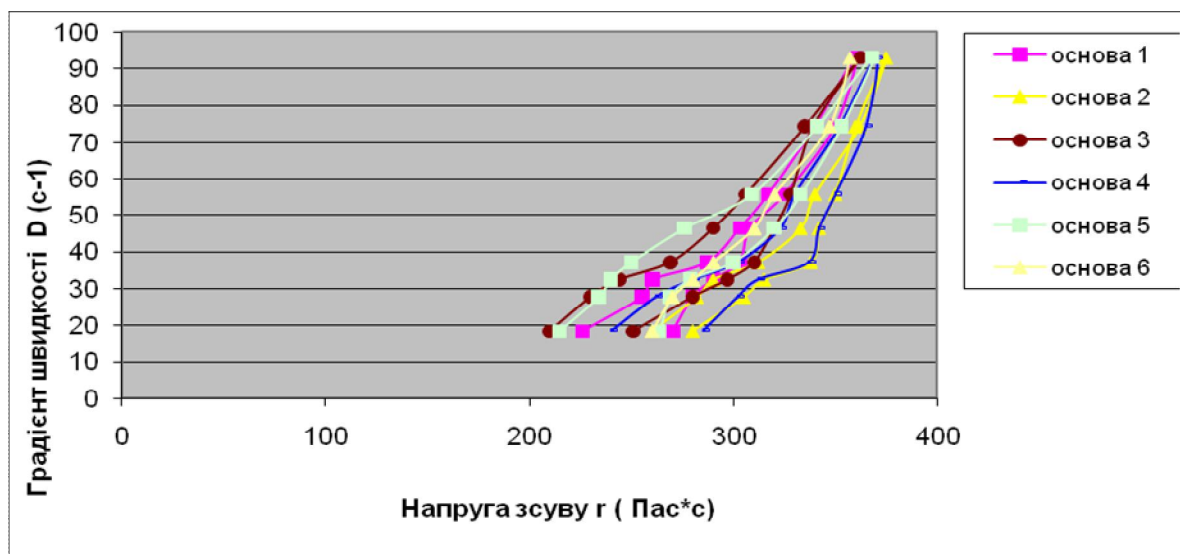


Рис. 1. Реограми різних рецептур досліджуваних мазевих основ при $t = 20 \pm 1$ С

Отже, при проведенні аналізу емульгелевих і гелевих основ, на підставі дослідження органолептичних, фізико-хімічних та структурно-механічних показників встановлено, що обидві мазеві основи володіють задовільними фармако-технологічними характеристиками. Підвищення концентрації карбополу в основах призводить до підвищення їх стабільності, проте збільшення в'язкості систем погіршує споживчі характеристики мазевих основ для використання в дерматології, але їх доцільно використовувати для виготовлення очних мазей.

Література

1. Баранова І.І. Вивчення антимикробної активності гелю з ефірною олією чайного дерева для лікування вугрової хвороби / І.І. Баранова, О.Г. Башура,
2. Дмитрієвський Д.І. Обґрунтування складу емульсії за допомогою фізико-хімічних та структурно-механічних досліджень / Д.І. Дмитрієвський, А.А. Котвіцька // Вісник фармації. – 2001. – Т. 28. – № 4. – С. 49 – 51.
3. **Фармацевтические и биологические аспекты мазей : Монография / [И.М. Перцев, А.М. Котенко, О.В Чуешов., Е.Л. Халеева] ; под ред. И.М. Перцева. – Х. : Изд-во НФаУ, 2003. – 288, [2] с.**
4. Шрамм Г. Основы практической реологии и реометрии / Г. Шрамм; пер. с англ. И. А. Лавыгина ; под ред. В. Г. Куличихина. – М. : Колос, 2003. – 312 с.
5. Alexandridis P. Amphiphilic block copolymers: self-assembly and applications / P. Alexandridis, B. Lindman // Amsterdam. – 2000. – 168p
6. Carbomers. – European Pharmacopoeia, 2000. – P. 488–489.
7. Collyer, A. A. Rheological Measurement / A. A. Collyer, D. W. Clegg [et all] // London: Chapman & Hall. – 1998. – 153 p.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ В УМОВАХ РОБОТИ ШКОЛИ ДЛЯ ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ

Перцева Н.О., Турлюн Т.С., Ярова І.Л., Черкасова О.Г.
Дніпропетровська державна медична академія, м. Дніпропетровськ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) - патологічний стан, що характеризується абсолютним або відносним порушенням кровопостачання міокарда внаслідок поразки коронарних артерій серця. Фактори ризику ішемічної хвороби серця - це обставини, наявність яких повертає до розвитку ІХС. Ці фактори багато в чому подібні з факторами ризику атеросклерозу, оскільки основною ланкою патогенезу ішемічної хвороби серця є атеросклероз коронарних артерій [1,12].

Корекція дисліпідемії залишається найважливішою ціллю гіполіпідемічної терапії статинами у пацієнтів з ІХС. Однак, цільові рівні ліпідів, котрі слід досягти у цієї групи пацієнтів, суттєво змінилися та відмінні від цільових рівнів ліпідів у пацієнтів без ІХС та інших ССЗ [2].

Метою дослідження була оцінка ефективності роботи школи «ліпідного обміну» в аналізі змін самопочуття хворих на фоні призначення гіполіпідемічної терапії та підвищення прихильності пацієнтів до профілактики кардіоваскулярних подій [11].

Для реалізації поставленої цілі були сформовані наступні задачі дослідження:

1. Визначити прихильність хворих до визначення рівня ЗХ і його фракцій та призначення адекватної гіполіпідемічної терапії.

2. За допомогою опитувальника SF 36 оцінити зміни здоров'я пацієнтів за час відвідування школи «ліпідного обміну», вплив учбових та лікувальних програм на показники якості життя хворих

У школі «ліпідного обміну» ми маємо намір об'єднати хворих з ІХС, з якими 1 раз на місяць будуть проводитись заняття з профілактики ризику розвитку серцево-судинних захворювань, оцінюватиметься ліпідний спектр та зміни здоров'я у цих пацієнтів на підставі опитувальника SF 36.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 224 пацієнта на першому візиті та 70 хворих, які прийшли на другий візит. Період спостереження за хворими складав 6 місяців.

Критеріями включення в школу «ліпідного обміну» були хворі з ІХС, з якими проводились заняття з профілактики ризику розвитку серцево-судинних захворювань 1 раз на місяць, проводилась оцінка ліпідного спектру крові та зміни здоров'я у цих пацієнтів на підставі опитувальника SF 36. Усім пацієнтам проводилися наступні клінічні та лабораторні аналізи:

- Стать
- Вік
- Стаж ІХС,
- Рівень загального холестерину та його фракцій
- Прийом станінів
- Аналіз покращення самопочуття хворих за допомогою опитувальника SF 36

Лабораторне обстеження включало в себе визначення ліпідного спектру крові за допомогою експрес-аналізатора CardioChek™ P•A, який призначений для швидкого та точного моніторингу цукрового діабету, атеросклерозу та системних захворювань.

Для визначення рівня ЗХ та його фракцій вживалась класифікація АТР III (2003). Однак для пацієнтів з супутніми захворюваннями, такими, як ІХС критерії були більш жорсткими [5,6] (табл.1)

Табл. 1. Рівень ЗХ та його фракцій, рекомендований ESC та EASD у 2009 році

Загальний холестерин (ммоль\л)	<4,5 (175)
ХЛ-ЛПНЩ (ммоль\л)	≤1,8(70)
ХЛ-ЛПВЩ (ммоль\л)	>1,0(ч) 1,2(ж)
Тригліцериди (ммоль\л)	<1,7(150)

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилась з використанням пакету програм EXCEL-2007®, STATISTICA 6.0.

Отримані результати та їх обговорення. В дослідження включено 224 пацієнта з ІХС: 143 (63,8%) жінки та 81 (36,2%) чоловіки середнім віком від 21 до 90 років ($58,65 \pm 0,26$ років у жінок та $58,21 \pm 0,32$ у чоловіків).

За період спостереження з 224 хворих в школу «ліпідного обміну» повернулося тільки 70 пацієнтів (із них: 29 (41,4%) чоловіків та 41 (58,6%) жінок), незважаючи на активні запрошення з нашого боку. Це вказує на низьку прихильність пацієнтів до профілактики первинних та вторинних серцево-судинних подій, яка спостерігається не тільки в нашій країні але й за кордоном (за даними літератури). [7,8,9]

Основне направлення школи «ліпідного обміну» - визначення ліпідів крові кожного пацієнта та надання необхідних рекомендацій по профілактиці серцево-судинних подій.

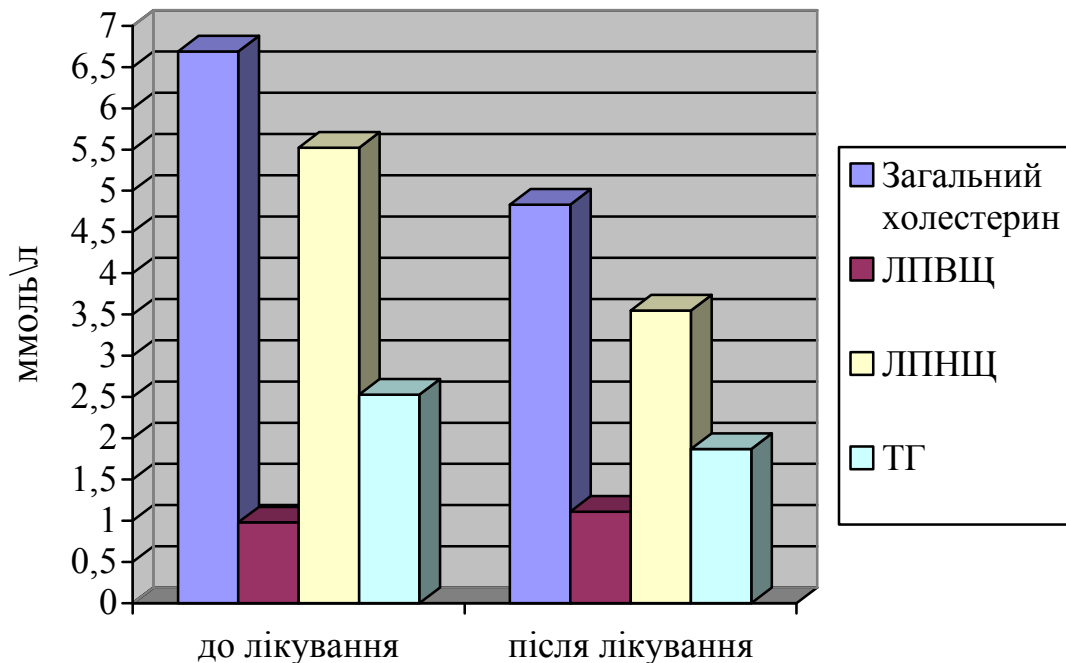
Метою корекції показників ліпідного спектру є досягнення цільових рівнів холестерину та його фракцій відповідно до рівнів, які є безпечними та необхідними пацієнтам окремих категорій ризику. [5,13]

На фоні відвідування нашої школи та дотримання лікувальних та профілактичних рекомендацій, рівень ліпідного профілю у хворих достовірно змінився за всіма показниками ліпідного профілю.

Аналізуючи рівень загального холестерину та його фракцій непараметричним критерієм відмінності медіан Вілкоксона і порівнюючи всі ці параметри на початку та в кінці дослідження маємо такі результати:

Впродовж всього терміну спостерігалось зниження рівня загального холестерину на 28%, підйом ЛПВЩ на 12 %, зниження ЛПНЩ та ТГ на 36% і 26% відповідно. Всі показники ліпідного спектру достовірно відмінні між собою на початку та в кінці дослідження, що вказує на ефективність проведення з пацієнтами бесід щодо первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань. (мал. 1)

При аналізі усіх перелічених параметрів між собою спостерігалася кореляція наступних величин: рівень загального холестерину ($p < 0,020$) у молодших ніжче, як рівень тригліцеридів ($p < 0,003$) та індекс атерогенності ($p < 0,028$). При наявності ІХС як додаткового фактора ризику спостерігалася кореляція із наступними величинами: зниження ЛПВЩ ($p < 0,013$), підвищення ЛПНЩ ($p < 0,030$) та зниження ІА ($p < 0,007$).



Мал. 1 Рівень показників ліпідного профілю хворих у динаміці лікування статинами:

З метою залучення пацієнтів до кардіопротективного способу життя, з усіма хворими була проведена бесіда з дотримання рекомендацій по дієті, прийому ліків згідно з захворювань кожного окремого пацієнта. При опитуванні хворих дієти дотримувались 183 пацієнта (81,7%). Однак достовірність дотримання дієти в ході дослідження не доведена.

Одними з ускладнень більшості розповсюджених хвороб, які потребують постійного контролю, є ІМ та ГНМК. Кількість пацієнтів з відбувшимися подіями складає близько 38,4% від загальної, це досить великий відсоток інвалідизованих пацієнтів, потребуючих постійного догляду і контролю, тому на профілактику цих ускладнень і направлене перебування хворих у нашій школі.

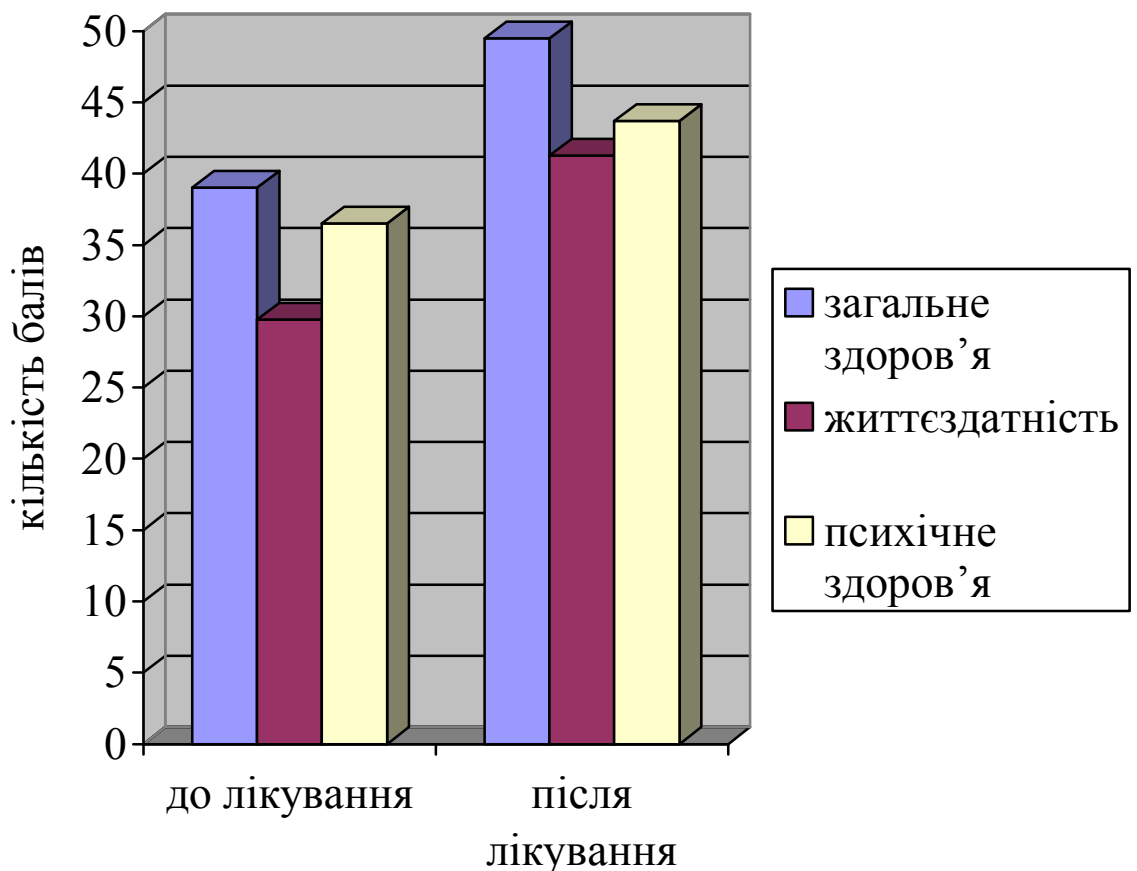
В школу «ліпідного обміну» за період дослідження повернулося 70 пацієнтів, з них 63 (90%) людини приймали статини, однак якщо брати за загальну кількість 224 спостережуваних, то цей відсоток склав всього 28,1%, що свідчить про низьку активність пацієнтів до кардіопротективного способу життя.

Зв'язок прийому статинів спостерігався за наявності великого стажу ІХС($p < 0,014$). Проаналізувавши прийом статинів пацієнтами, можна стверджувати, що хворі, які спостерігалися у школі «ліпідного обміну» у більшій мірі додержувалися рекомендацій та приймали статини, тоді як хворі, які не відвідували її, збільшили свій ризик розвитку серцево-

судинних подій.

Для оцінки загального здоров'я хворих ми використовували опитувальник SF 36, який є спільним опитувальником здоров'я і може бути використаний для оцінки ЯЖ здорових і хворих з різними захворюваннями. Шкали групуються у два показники «Фізичний компонент здоров'я» та «Психологічний компонент здоров'я». Чим вище значення показника, тим краща оцінка за обраною шкалою. При аналізі даних ми виходили з положення, що методика SF-36 дозволяє оцінити суб'єктивну задоволеність хворих своїм фізичним, психічним станом і соціальним функціонуванням. Показники якості життя можуть використовуватися і як критерій ефективності лікування, тому нами було проведено повторне дослідження якості життя пацієнтів після спостереження в школі "ліпідного обміну." (мал.2)

За наведеною малюнком 2 виявлене достовірне покращення наступних показників: покращився показник загального здоров'я ($p < 0,016$), життєздатність ($p < 0,013$), відбулося зменшення впливу емоційних чинників на обмеження життєдіяльності, значне збільшення показника психічного здоров'я. Таким чином, відзначено поліпшення психічної складової якості життя пацієнтів.



Мал. 2. Рівень показників якості життя хворих у динаміці лікування статинами.

Висновки:

1. Проаналізувавши історії хвороб та амбулаторні картки хворих, які відвідували школу «ліпідного обміну» виявлена їх низька прихильність до терапії статинами (28,1%).
2. У пацієнтів з порушенням ліпідного обміну на фоні прийому статинів та дотримання необхідних рекомендацій рівень ліпідного профілю достовірно знизився на 28% у порівнянні з хворими, які відмовилися від його корегування.
3. Хворі, які дотримувались рекомендацій по профілактиці серцево-судинних подій або приймали статини, відмітили покращення загального стану, а саме: покращився показник загального здоров'я, життєздатність, відбулося зменшення впливу емоційних чинників на обмеження життєдіяльності, значне збільшення показника психічного здоров'я, що відобразилося за допомогою опитувальника SF 36.

Рекомендації

Для більш широкого впровадження статинів хворим з серцево-судинними захворюваннями важливе значення будуть мати освітні програми для лікарів і для пацієнтів: виявлення осіб з гіперліпидемією, навчання їх раціональному харчуванню, здоровому способу життя та адекватні рекомендації з лікарської терапії, зокрема статинами. [3,14]

Література

1. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М, Данилов Ю.А. Результаты двухгодичного обучения пациентов в "Школе больного гипертонической болезнью". В кн.: Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения. Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 9-11 октября 2001). Тезисы докладов. С.34.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. ВНОК. 2007. <http://www.cardiosite.ru/medical/recom-lipid-contents.asp>
3. Лякишев А.А. Практические аспекты лечения статинами. Болезни сердца и сосудов 2007; 1: 24–8
4. Материалы официального сайта Европейского общества кардиологов (www.escardio.org).
5. Материалы официального сайта Европейской хартии по здоровью сердца (www.heartcharter.eu).
6. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics 2005 Update. Dallas, Texas. American Heart Association, 2005.

7. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. JAMA 1987; 257(16): 2176-80.
8. Balbisi EA. New perspective on the management of hyperlipidemia. Med Sci Monit 2004; 10(7): LE11.
9. Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ et al. Effect of rosuvastatin therapy on coronary Artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography. A Study to evaluate the effect of rosuvastatin in intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. Circulation 2008; 117: 2458–66.
10. Berger BA, Stanton AL, Felkey BG, et al: Effectiveness of an educational program to teach pharmacists to counsel hypertensive patients and influence treatment adherence. J Pharm Mark Manage 5:27-41, 1990.
11. Brookes L. Preview of the Fourth European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Medscape Cardiology 2007 (www.medscape.com).
12. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110(2): 227-39.
13. Jones P., Kafonek S., Laurora I. et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol 1998; 81: 582-589.
14. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol 2003; 92: 152-160.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ТЕХНОЛОГІЇ ОБРОБКИ ЕКСТРАГЕНТУ ДЛЯ ОТРИМАННЯ НАСТОЙКИ ШОВКОВИЦІ МЕТОДОМ ГІДРОДИНАМІЧНОЇ КАВІТАЦІЇ

Пласконіс Ю.Ю., Соколова Л.В., Медвідь І.І.
Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського, Тернопіль

Однією з найбільш тривалих стадій переробки рослинної сировини є процес її екстрагування. На більшості заводів екстрагування здійснюється малоефективними, трудомісткими і тривалими методами перколяції (тривалість від 6 до 48 год) і мацерації (тривалість кілька діб).

Аналіз процесів екстракції засвідчує, що процес екстрагування

залежить від багатьох чинників, найважливіші з яких: гідродинамічні умови, поверхня розділення фаз, різниця концентрацій, тривалість процесу, в'язкість екстрагенту, температура. Крім того, на повноту витягу та швидкість впливають: додавання поверхнево-активних речовин, характер завантаження сировини, вибір екстрагенту, пористість і порозність сировини, коефіцієнт вимивання, вплив вібрацій, пульсацій, електроімпульсний розряд у рідкому середовищі, здрібнення і деформація сировини в екстрагенті.

Коефіцієнт масопередачі визначають, включаючи коефіцієнти всіх видів дифузії. Він може змінюватися залежно від гідродинамічних умов процесу. Так, за відсутності конвекції, тобто без перемішування, коефіцієнт конвективної дифузії дорівнює нулю, а товщина дифузійного шару стає рівною товщині всього шару екстрагенту[1]. Отже, перенесення речовини в межах безпосередньо дифузійного пограничного шару не враховується, а коефіцієнт масопередачі визначається тільки внутрішньою дифузією в сировину і вільною молекулярною дифузією в нерухомій рідині. Цей спосіб екстрагування найбільш тривалий.

Якщо екстрагент переміщується із незначною швидкістю, коефіцієнт масопередачі визначається кількісними характеристиками усіх стадій процесу. Швидкість цього способу екстракції вища, адже зменшується шар нерухомої рідини, з'являються конвекційні потоки, які сприяють перенесенню речовини[2].

При дуже інтенсивному перемішуванні можуть не відбуватися стадії: перенесення речовини в межах безпосередньо дифузійного пограничного шару та перенесення речовини рухомим екстрагентом дифузійного процесу. Тоді коефіцієнт конвективної дифузії зростає до безкінченності, тобто конвективне масоперенесення здійснюється миттєво. Водночас стає рівною нулю і товщина пограничного дифузійного шару. Коефіцієнт масопередачі в таких випадках визначається тільки коефіцієнтом дифузії в порах рослинного матеріалу.

Такий вид залежності для коефіцієнта масопередачі прийнятий для екстрагування із застосуванням впливу гідродинамічної кавітації.

Другий і третій складники можуть бути відсутніми, але наявність першого невід'ємна від процесу екстракції із сировини з клітинною структурою.

Практика показує, що одним з найбільш перспективних способів інтенсифікації екстрагування рослинної сировини в умовах фармацевтичних підприємств є застосування кавітації, за допомогою якої з рослин можуть бути виділені біологічно активні сполуки.

При використанні даного методу для пришвидшення процесу екстракції, молекулярна дифузія в клітинах матеріалу та в дифузійному

шарі змінюється на конвективну, що приводить до інтенсифікації масообміну. Виникнення кавітації викликає руйнування клітин. При цьому екстрагування прискорюється через вимивання екстрактивних речовин із зруйнованих клітин і тканини.

При застосуванні впливу гідродинамічної кавітації, як правило, має місце не тільки значне прискорення процесу вилучення з рослин активних сполук, але і збільшення в порівнянні з іншими методами екстрагування виходу основного продукту.

Зі збільшенням експозиції гідродинамічної кавітації вихід суми діючих речовин пропорційно збільшується. Однак, виходячи з міркувань захисту діючих речовин від руйнування безпосереднім впливом кавітації, раціональним є мінімальний час кавітації. Тим не менш, відомо, що вибір часового фактору залежить від ступеня перемішування, розмірів кавітаційного елемента, завдяки якому здійснюється обробка сировини і т.д. [4].

Практичний досвід використання гідродинамічної кавітації для вилучення біологічно активних речовин з рослин підтверджує його економічну вигоду в порівнянні з іншими способами відносно скорочення часу процесу на 1-2 порядки і збільшення виходу основного продукту. При цьому отримані препарати задовольняють всім вимогам ДФУ.

Молекулярна дифузія в клітинах матеріалу та в дифузійному шарі змінюється на конвективну, що приводить до інтенсифікації масообміну. Виникнення кавітації викликає руйнування клітин. При цьому екстрагування прискорюється через вимивання екстрактивних речовин із зруйнованих клітин і тканини [7].

Методи дослідження. Об'єктами дослідження стали настоянки листя шовковиці, одержані різними методами впливу гідродинамічної кавітації на процес екстрагування: безпосередньо на суміш спирту і сировини, на спирт етиловий та на воду очищену.

Для проведення кількісного аналізу біологічно активних речовин використовували настоянки шовковиці, де у якості екстрагенту застосовували водно-спиртову суміш.

Для одержання настоянок ми використовували наступну технологію: попередньо подрібнене до певної величини частинок і відважене листя шовковиці заливали екстрагентом (спирт етиловий 70%) у пропорції 1:10 для настоювання. Через 30 хвилин, 1,5 години, 2,5 години, 3,5 години і 1 добу ми відбирали проби і проводили кількісне визначення суми флавоноїдів згідно із методикою [5].

Для попереднього виявлення флавоноїдів проводили низку загальноприйнятих реакцій ідентифікації [3].

Визначення кількісного вмісту суми флавоноїдів у досліджуваних

настоянках проводили методом диференціальної спектрофотометрії із використанням реакції комплексоутворення флавоноїдів із алюмінію хлоридом[6].

Результати й обговорення. При дослідженні впливу гідродинамічної кавітації на процес екстракції біологічно-активних речовин ми використовували три наступні технології:

1. Лікарську рослинну сировину заливали екстрагентом (спиртом етиловим 70%) і піддавали обробці у гідродинамічному кавітаторі при швидкості обертів кавітаційного елемента 7500 об/хв.

Процес екстракції відбувався швидко, але разом із діючими речовинами у настоянці містилось багато баластних і супутніх речовин, що видно із результатів табл.1.

Внаслідок використання цього методу інтенсифікації процесу екстракції сировина руйнується і збільшується перехід у витяжку великої кількості баластних речовин, таких як: білки, ВМС, пектини, суспендовані частини. Готова витяжка - мутна, з великим вмістом твердих часток, до того ж вона важко фільтруються, в результаті чого вміст БАР в настойці нижчий за норму, крім цього вона не придатна до тривалого застосування[8].

Таблиця 1.

Кількісний вмісту суми флавоноїдів у настоянці шовковиці, отриманій першим методом, %

Об'єкт дослідження	Часовий інтервал взяття проб на дослідження				
	30 хвилин	1,5 години	2,5 години	3,5 години	1 доба
Кавітована суміш ЛРС та спирту етилового 70%	Кількісний вміст суми флавоноїдів, %				
	4,00	4,13	4,75	5,02	6,25

2. Лікарську рослинну сировину заливали екстрагентом (спиртом етиловим 70%), до якого додавали воду очищену, попередньо кавітовану при швидкості обертів кавітаційного елемента 7500 об/хв.

Процес екстракції відбувався повільно. Результати подані в табл. 2.

Таблиця 2.

Кількісний вмісту суми флавоноїдів у настоянці шовковиці, отриманій другим методом, %

Об'єкт дослідження	Часовий інтервал взяття проб на дослідження				
	30 хвилин	1,5 години	2,5 години	3,5 години	1 доба

Суміш ЛРС та спирту етилового 70%, приготовленого на кавітованій воді очищеній	Кількісний вміст суми флавоноїдів, %				
	2,01	2,44	2,67	3,04	4,55

3. Лікарську рослинну сировину заливали екстрагентом (спиртом етиловим 70%), попередньо обробленим у гідродинамічному кавітаторі при швидкості обертів кавітаційного елемента 7500 об/хв.

Таблиця 3. Кількісний вмісту суми флавоноїдів у настоянці шовковиці, отриманій третім методом, %

Характер екстрагента	Часовий інтервал взяття проб на дослідження				
	30 хвилин	1,5 години	2,5 години	3,5 години	1 доба
Суміш ЛРС та спирту етилового 70% кавітованого	Кількісний вміст суми флавоноїдів, %				
	4,55	4,93	5,60	6,42	7,21

Процес екстракції відбувався швидко, але, на відміну від першої технології, вміст баластних і супутніх речовин не був такий значний.

Із даних результатів досліджень можна зробити висновок про доцільність застосування третьої технології екстракції біологічно-активних речовин за допомогою впливу гідродинамічної кавітації.

Висновки

1. Вивчено кінетику вилучення БАР (сума флавоноїдів) у витяжці з рослинної сировини (листя шовковиці) під дією гідродинамічної кавітації з наступним технологічним параметром: швидкість обертів кавітаційної установки 7500 об/хв.

2. Застосування впливу гідродинамічної кавітації значно пришвидшує кінетику вилучення БАР з рослинної сировини без негативного впливу на БАР в спиртовій витяжці, а значить використання кавітації в технології отримання рідких витяжок з рослинної сировини при вищезгаданих параметрах екстракції може скоротити час вилучення БАР із сировини до декількох годин в порівнянні зі звичайним настоюванням (мацерацією), яке може тривати добу.

Література

1. Витяжки у виробництві фітохімічних препаратів. Повідомлення 1. / Т.П. Попова, О.С. Амосов, Г.О. Жуков та ін. // Фармац. журн.- 2005. - №2. – С. 30-31.
2. Георгиевський В.П., Оболенцева Г.В. Концепція створення препаратів природного походження в ГНЦЛС // Фармаком.- 2006. - №3/4. – С.27 – 38.
3. Государственная фармакопея СССР: Вып.2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье/ МЗ СССР.- 11-е изд., доп.- Москва: Медицина, 1989. – С. 257.
4. Гашин О.Р., Вітенько Т.М.. Оцінка ефективності та інтенсивності кавітаційних пристроїв у технології водопідготовки. //Збірник праць 5–ї міжнародної конференції “Проблеми економії енергії”, Львів, 2008.– С.282-286.
5. Практикум з фармакогнозії: Навч. посіб. Для студентів вищ. навч. закл. / В.М. Ковальов, Е.В. Попова, В.С. Кисличенко та ін. За заг. Ред.. В.М. Ковальова. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 512 с.
6. Фитохимический анализ растительного сырья (методические указания) /За ред. К.ф.н., проф.. К.Ф. Блиновой — Санкт-Петербург. 2007
7. Pandit, A. B., Joshi, J. B. Hydrolysis of fatty oils: Effect of cavitation. Chemical Engineering Science.– 1993– 48(19).–P.3440-3442.
8. Selway, J.W., Antiviral activity of flavones and flavans. In Plant Flavanoids in Biology and Medicine: Biochemical, pharmacological, and Structure-Activity relationship 2006, p. 521-536

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 2-((3-МЕТИЛ-2,6-ДИОКСО-2,3,6,7- ТЕТРАГИДРО-1Н-ПУРИН-8-ИЛ)-МЕТИЛТИО)АЛКАНОВЫХ КИСЛОТ

Прийменко А.О., Казунин М.С., Васильев Д.А., Просяник А.В.,
 Прийменко Б.А., Самура Б.А., Таран А.В.
 Запорожский государственный медицинский университет,
 Украинский государственный химико-технологический университет,
 г. Днепропетровск
 Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

На основе природных ксантинов (теофиллин, теобромин, кофеин) получены высокоэффективные сердечно-сосудистые, бронхолитические, противоопухолевые, и других видов активности лекарственные препараты, которые используются в медицинской практике [2].

В литературе имеются сведения [1-6] о синтезе производных ксантина, обладающих нейротропной, антиаритмической, гипотензивной, противовоспалительной, диуретической, анальгетической, актопротекторной активностью.

Вышеуказанное свидетельствует о том, что синтез в ряду ксантина (пуриндина-2,6) и его замещенных представляет интерес в плане поиска веществ, обладающих биологической активностью, которые могут найти применение в практической медицине.

Материалы и методы. Синтез функциональных производных 3-метилксантинил-8-алкановых кислот. Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

ИК-спектры записаны на приборе Bruker-ALPHA, ПМР-спектры записаны на приборе SF:500.1335 MHz, растворитель-ДМСО, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры записаны на приборе МАТ-311А фирмы VARIAN с непосредственным вводом образца в источник. Условия съемки : ускоряющее напряжение -3 кВ, ток эмиссии 300 мкА, ионизирующее напряжение -70 эВ. Температуру плавления определяли капиллярным способом на приборе ПТП(М).

Результаты и их обсуждение. Нами установлено, что 3-метил-8-хлорметилксантин (1) при взаимодействии с анилидом тиогликолевой кислоты в диоксане в присутствии NaHCO_3 , приводит к получению анилида 3-метилксантинил-8-метилтиоуксусной кислоты (2), кислотный гидролиз последнего реализуется образованием 3-метилксантинил-8-метилтиоуксусной кислоты (3) (рис. 1, метод А). Кислота (3) получена алкилированием 3-метил-8-тиометилксантина (4) монохлоруксусной кислотой в среде водного этанола в присутствии NaOH (рис. 1 метод Б). В аналогичных условиях получена 3-метилксантинил-8-метилтиопропановая кислота (5, рис 1).

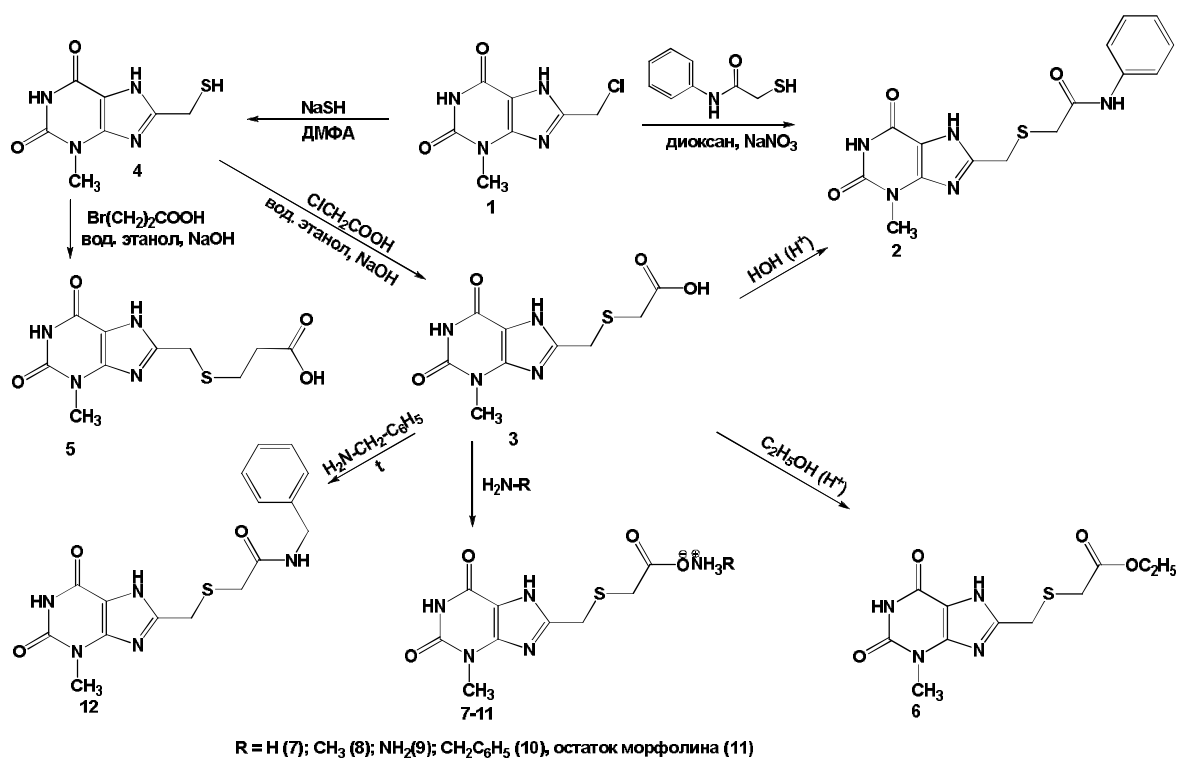


Рис. 1. Схема синтеза функциональных производных кислоты (3)

Строение кислот (3) и (5) подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ПМР-спектроскопии.

Более детально строение соединений (3) и (5) доказано с помощью масс-спектрометрии.

В масс-спектре соединения (3) зафиксирован пик молекулярного иона M^+ с m/z 270, который соответствует брутто-составу $C_{11}H_{14}N_4O_4S$. Наличие заместителя при C_8 фиксируется ионом с m/z 252- $[M-HOH]^+$, с m/z 211- $[M-CH_2COOH]^+$, с m/z 179- $[M-SCH_2COOH]^+$. Наличие урацилового фрагмента подтверждается регистрацией ионов с m/z 168, 136, 108, 95, 81, 68. Общая схема фрагментации кислоты (3) представлена на рисунке 2. Таким образом, анализ масс-спектра однозначно подтверждает строение 3-метилксантинил-8-метилтиоуксусной кислоты (3).

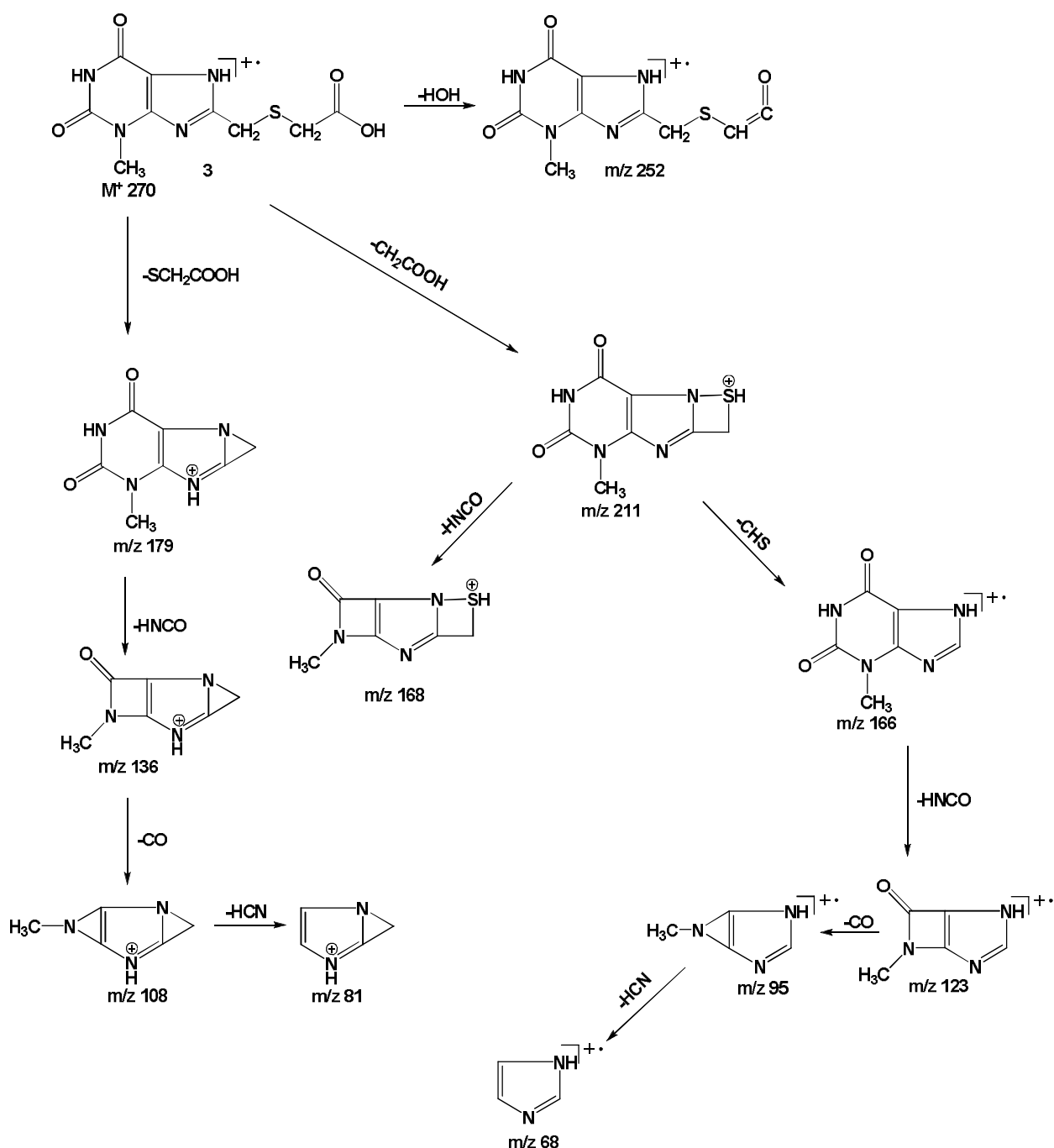


Рис.2 Схема масс-распада соединения 3 под действием электронного удара

В масс-спектре соединения (5) регистрируется пик M^+ с m/z 284. Максимальным пиком в масс-спектре является пик с m/z 179, возникший в результате β -распада относительно гетарильного ядра. Кроме того, фиксируется ион с m/z 211, образование которого обусловлено отрывом частицы $-[M-SCH_2COOH]^+$.

Наличие заместителя в положении 8-имидазольного цикла обусловлено наличием ионов с m/z 211, 179, 166. Строение урациловой части молекулы подтверждается ионами с m/z 168, 140, 136, 135, 123, 107, 95, 18. Деградация соединения 5 представлена на рис. 3.

Кислота 3 с аминами жирного, ароматического и жирно-ароматического ряда легко образует водорастворимые соли (7-11), которые являются удобными объектами для изучения биологической активности.

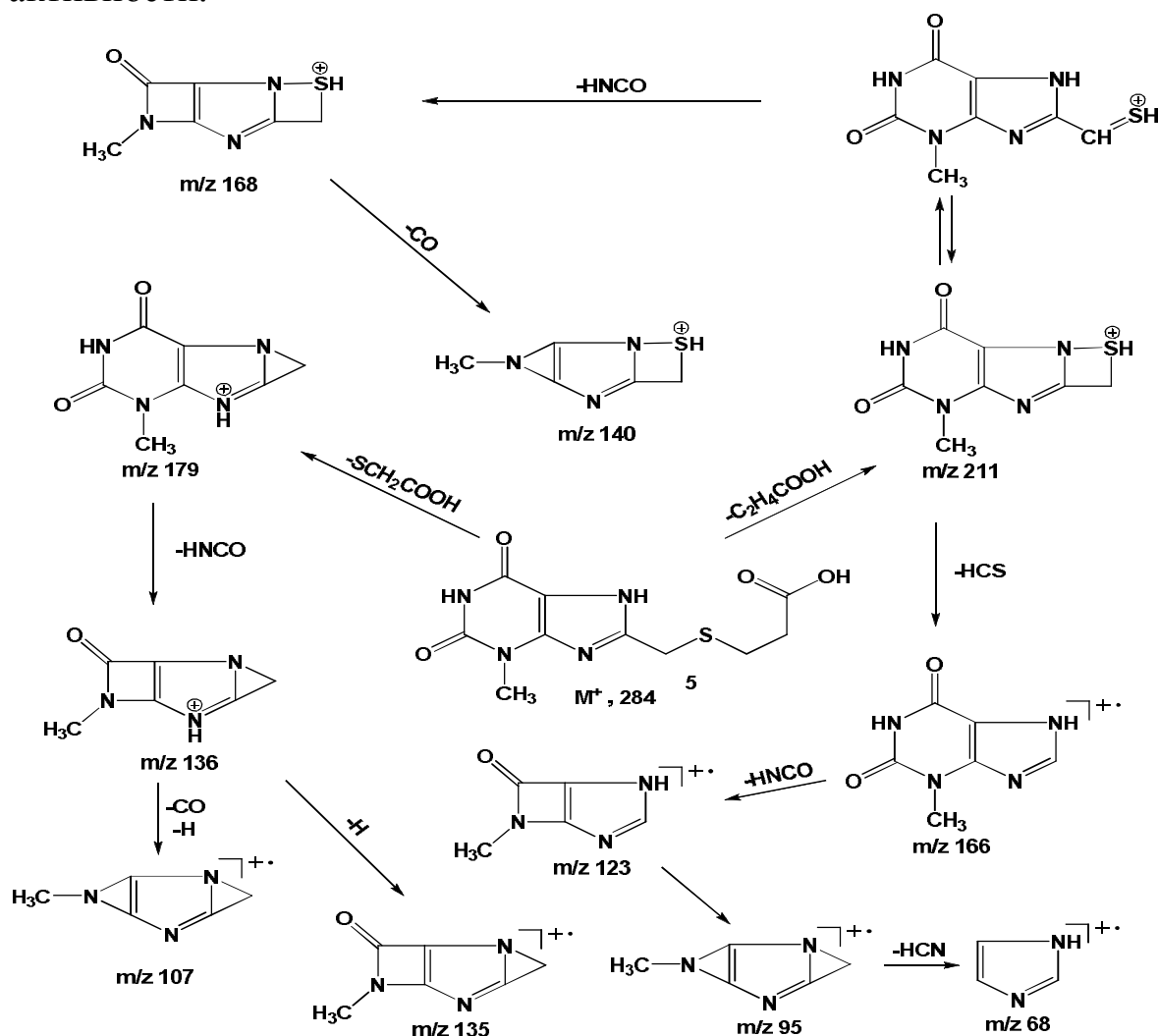


Рис.3 Схема фрагментации соединения 5

Изучение диуретической активности синтезированных соединений (7-12) проводили на белых крысах линии Вистар массой 125-180 г по методу Е.Б. Берхина [4]. Среди исследуемых соединений наиболее выраженным диуретическим эффектом обладает бензиламид 3-метилксантинил-8-метилтиоуксусной кислоты (12), который превышает активность эуфиллина на 113%. LD 50 исследуемых соединений (2-12) колеблется в интервале 392,3-725,0.

Полученные соединения 2-12 исследовались на нейротропную активность. Эталонном сравнения использовали аминазин в дозе 0,05 мг/кг и кофеин-бензоат натрия в дозе 10 мг/кг. Было установлено, что соединение 3 снижает сон белых крыс на 12%, а соединение 7 увеличивает потенцирование сна на 23%, а соединение 12 на 30%. Таким образом, замена гидроксильной группы на остаток аммиака или

бензиламина приводит к увеличению нейролептического эффекта.

Вывод

Таким образом, результаты диуретической и нейротропной активности синтезированных соединений производных 3-метилксантинил-8-метилтиоалкановых кислот, позволяет сделать заключение о перспективности данного ряда соединений для дальнейшего целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга и создания на их основе эффективных лекарственных средств.

Литература

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек.// Хим.-фарм. журн.-1977, -т. 11, №5.-с. 3-11.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства./Машковский М.Д.// -15-е изд. –М.: “Издательство Новая волна”, 2005. -1200с.
3. Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Євсєєва Л.В., та ін. Синтез та вивчення антиоксидантної дії похідних 3-метил-7-п-хлорбензил-8-гідразиноксантину // Запорозький мед. журнал.-2006.-№ 2(35).-с.144-148.
4. Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Самура Б.Б., та ін. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 1-бензилтеоброміну // Запорозький мед. журнал.-2006.-№ 3(36).-с.142-146.
5. Самура И.Б. Антиаритмические свойства ди- и трициклических замещенных ксантина/ И.Б. Самура, Б.А. Прийменко// Запорозький мед. журн. -2002.-№4. –С. 69-72.
6. Синтез и изучение противовоспалительной активности производных триазино[3,4-f]-ксантина/ Н.И. Романенко, Б.А. Прийменко, Б.А. Самура и др.// Запорозький мед. журн. -2004.-№5. –С. 141-143.

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ СОЛЕЙ 2-(4-R-5-R₁-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)ОЦТОВИХ КИСЛОТ ТА ПОХІДНИХ 4-R-5-R₁-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ

Пругло Є.С., Білай І.М., Михайлюк Є.О., Щербина Р.О.,
Парченко В.В., Каплаушенко А.Г., Гоцуля А.С.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Для оптимального з позиції безпеки застосування нових

лікарських засобів необхідно вже на стадії доклінічних досліджень вивчити їх токсикологічну характеристику, що дозволить в значній мірі зменшити кількість та інтенсивність проявів побічних реакцій в умовах їх клінічного застосування [3].

Метою токсикологічних досліджень сполук, похідних 1,2,4-тріазолу, було виявлення характеру та вираженості їх пошкоджуючої дії на організм тварин та оцінка їх безпечності.

Матеріали і методи. При вивченні гострої токсичності нами був вибраний табличний експрес-метод по В.Б. Прозоровському [6]. Використовувались 4 групи тварин по 2 спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Сполуки вводили лабораторним тваринам у вигляді розчину, з додержанням правил асептики та антисептики, за допомогою шприца внутрішньоочередно, який готували в дистильованій воді з розрахунку 1 мл розчину на 100 г тварини для водорозчинних, а важкорозчинні та нерозчинні вводили у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, яку стабілізували твіном-80 з розрахунку 0,2 мл твіну-80 на 50 мг речовини.

В основі методу лежить пропозиція використовувати досліджувані речовини в дозах, котрі розміщені по логарифмічній шкалі з інтервалом 0,1, а всі можливі достовірні результати LD_{50} та їх похибки розраховані попередньо по програмі пробіт-аналізу. Спостереження проводились через 24 години [5].

Результати та їх обговорення. В наших дослідженнях проводилось вивчення гострої токсичності 35 сполук похідних 1,2,4-тріазолу. В результаті проведених досліджень (табл. 1), було встановлено, що всі відібрані сполуки по величині LD_{50} (389 та 5250 мг/кг) являються малотоксичними, практично нетоксичними або відносно нешкідливими за класифікацією К.К. Сидорова [7].

Таблиця 1

№ сполуки	$LD_{50} \pm S_{LD50}$, мг/кг
1.	914±292
2.	3090±290
3.	1667±165
4.	770±122
5.	5250±130
6.	1820±590
7.	1530±210
8.	482±104
9.	842±142

№ сполуки	LD ₅₀ ± S _{LD50} , мг/кг
10.	834±81
11.	969±220
12.	995±173
13.	900±108
14.	668±113
15.	668±113
16.	551±107
17.	1332±224
18.	714±56
19.	566±45
20.	1131±136
21.	2830±230
22.	969±153
23.	1520±350
24.	482±104
25.	525±51
26.	616±58
27.	616±58
28.	714±56
29.	389±37
30.	417±40
31.	525±51
32.	450±54
33.	498±87
34.	421±72
35.	525±51

Серед досліджуваних речовин найбільш токсичним є 4-метил-3-(2-нітрофенілсульфоніл)-4Н-1,2,4-тріазол (спол. 29), що пояснюється присутністю в структурі нітрогрупи, а нетоксичним являється моноетаноламоній 2-(4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат (спол. 5). Їх LD₅₀ знаходиться в межах 389 та 5250 мг/кг відповідно.

Було встановлено, що заміна 4-піридинного замісника на 2-піридинний по п'ятому положенню ядра 1,2,4-тріазолу в молекулі морфолінію 2-(5-R₁-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату призводить до незначного збільшення токсичності від 3090 до 1667 мг/кг (спол. 2 та 3). Введення по N₄ атому нітрогену цієї ж молекули в ряду від метильного

до етильного радикалів відмічається збільшення токсичності (спол. 6, 7), тоді як переходячи від 2-метилфенільного, фенільного, 4-бромфенільного та 2-метоксифенільного радикалів спостерігається стійка тенденція до зниження токсичності (спол. 14, 16, 21, 23). Як не парадоксально, та заміна катіону морфолінію на катіони K^+ та Na^+ в молекулах морфолінієвих солей 2-(5-(4-піридин-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату та 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридин-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату відповідно призводить до збільшення токсичності (спол. 1, 2, 21, 22). Проте якщо розглядати морфолінієву та калієву сіль 2-(5-(2-піридин-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату зміни токсичної дії майже не відмічається (спол. 9, 10).

Доречно відмітити перехід від 4-піридинільного, 2-піридинільного та 3-піридинільного радикалів морфолінію 2-(5- R_1 -4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату, де спостерігається зниження токсичності (спол. 9, 13, 14).

Заміна катіону морфолінію на катіон диетиламонію в молекулі 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату призводить до значного зниження токсичності (спол. 19, 20). Не викликає жодних змін заміна катіонів морфолінію та N,N' -диетилетаноламонію в молекулі 2-(5-(4-піридин-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату (спол. 14, 15).

Спостерігається різке зниження токсичності при заміні при C_5 вуглецевому атомі ядра 1,2,4-тріазолу 2-фурильного на 4-піридинільний замісник морфолінію 2-(5- R_1 -4-етил-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату.

Якщо розглядати похідні 4- R -5- R_1 -4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону то їх LD_{50} коливається в межах від 389 до 714 мг/кг, тоді як в 2-(4- R -5- R_1 -4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатів LD_{50} знаходиться в межах від 551 до 3090 мг/кг. Таким чином солі 2-(4- R -5- R_1 -4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатів, як і в інших працях [1, 2, 4] проявляють низькі показники гострої токсичності серед усіх досліджуваних сполук.

Висновки

1. Солі 2-(4- R -5- R_1 -4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатів проявляють низькі показники гострої токсичності серед усіх досліджуваних сполук.
2. Перехід від 4-піридинільного, 2-піридинільного та 3-піридинільного радикалів морфолінію 2-(5- R_1 -4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату спостерігається зниженням гострої токсичності.
3. Заміна катіону морфолінію на катіон диетиламонію в молекулі 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату призводить до значного зниження токсичності.
4. Заміна 4-піридинільного замісника на 2-піридинільний по п'ятому положенню ядра 1,2,4-тріазолу в молекулі морфолінію 2-(5- R_1 -4Н-

1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату призводить до незначного збільшення токсичності.

Література

1. Авраменко Н.А. Синтез, свойства и биологическая активность галогенидов 1-алкил(ацилалкил)-4-амино(алкиламино, илиденамино)-1,2,4-тріазолия: Дис. канд. фармац. наук. — Львов, 1987. — 134 с.
2. Кныш Е.Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-тріазола: Дис. д-ра фармац. наук. — Х., 1987. — 350 с.
3. Лукьянчук В.Д. Токсикометрия лекарственных средств на доклиническом этапе: состояние проблемы, дискуссионные аспекты (обзор литературы)/ В.Д. Лукьянчук // Современные проблемы токсикологи. — 1998. - №2. — С. 12-14.
4. Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу: Дис. докт. фармац. наук.-Київ, 2005.- 123 с.
5. Проблема нормы в токсикологи /Транхтенберг Л.М., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. и др. — М.: Медицина, 1991. — 208 с.
6. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. // Психофармакол. биол. наркол. 2007. Т. 7, № 3–4. С. 2090–2120
7. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых пром. веществ. — М., 1973. — Вып. 13. — С. 45—71.

ОСТЕОГЕННА АКТИВНІСТЬ ШТУЧНИХ ЗАМІННИКІВ КІСТКИ В ПОЄДНАННІ З АУТОЛОГІЧНИМ КІСТКОВИМ МОЗКОМ ПРИ ЛІКУВАННЯ ОДОНТОГЕННИХ КІСТ

Пюрик Я.В.

Івано-Франківський національний медичний університет,
м.Івано-Франківськ

В останні роки на основі синтетичних фосфатів кальцію таких як гідроксиапатит кальцію (ГА), трикальцій фосфат (ТКФ), які є структурними аналогами мінерального компоненту кісткової тканини, з'явилися нові різноманітні імплантаційні матеріали [1,6]. Кількість штучних замінників зростає і практичні лікарі не знають якому препарату надати перевагу, тому ми вибрали найпоширеніші штучні замінники кістки і вирішили вивчили їх остеогенну здатність [3,5,].

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності застосування штучних матеріалів в поєднанні їх з автоматеріалами на регенерацію кісткової тканини при заповненні дефектів щелепових кісток.

Матеріали і методи досліджень. Обстежено 140 хворих віком 18-65 років, які були оперовані по причині одонтогенних кіст щелеп. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні щелепно-лицевої хірургії Івано-Франківської ОКЛ (дані 2006-2010рр).

Діагноз захворювання був верифікований на основі даних рентгенологічного дослідження. В залежності від виду матеріалу, яким проводили заміщення післяопераційних кісткових порожнин, хворих було поділено на 7 груп: 1 група – 20 хворих у яких заміщення кісткової порожнини проводили кров'яним згустком; 2 група – 20 хворих - Біоактивним склом; 3 група – 20 хворих - Стимул-Осс; 4 група – 20 хворих - Колопан; 5, 6, 7 по 20 хворих у кожній післяопераційні кісткові дефекти заміщували сумістю аутологічного кісткового мозку і одним з штучних препаратів (Біоактивного скла, Стимул-Осс, Колопан).

Процес приготування трансплантатів складався з наступних етапів 1 - ексфузія аутологічного кісткового мозку, 2 - сполучення аутологічного кісткового мозку з остеопластичними матеріалами синтетичного походження [7].

При виготовленні суміші було поставлено завдання забезпечити близький до оптимального склад інгредієнтів для відновлення кісткової тканини та покращення репаративного остеогенезу в післяопераційних дефектах щелепно-лицевої ділянки. Суміші склалися з аутологічного кісткового мозку і додаванням одного з вибраних нами остеопластичного матеріалу, а саме Біоактивне, Стимул-Осс, Колапан. Об'єм співвідношення інгредієнтів суміші становив 1:1.

Оцінку результатів клінічного дослідження здійснювали за даними загально-клінічних, біохімічних досліджень: вільний оксипролін (ВО), білково зв'язаний оксипролін (БЗО), аспартат -, аланін амінотрансферази (АлАТ, АсАТ), рентгенологічних та ехоостеометричних (ЕОМ) методів обстеження пацієнтів. Клінічні, рентгенологічні та ехоостеометричні дослідження проводили до хірургічного втручання і через 1,3,6, 9 і 12 місяців після хірургічного лікування.

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі результатів лікування 140 хворих з одонтогенним кістами щелепових кісток, яким кісткові порожнини заповнювали розробленими трансплантаційними матеріалами встановлено, що післяопераційний набряк м'яких тканин повністю зник у пацієнтів 1 групи через $4,2 \pm 1,2$ дні, у хворих 2 групи вказані симптоми тривали $3,7 \pm 0,9$ днів, у пацієнтів 3 групи - $4,1 \pm 0,8$ дні, у хворих 4 групи набряк зник на $3,1 \pm 1,2$ день, у хворих 5 групи $2,8 \pm 0,9$ дні, пацієнтів 6 і 7 груп хворих післяопераційний набряк повністю зник на $2,5 \pm 0,5$ дні ($p < 0,05$). У 4-х (20%) пацієнтів 1 групи та у 3-х пацієнтів (15%) 2 групи спостерігалось часткове розходження країв рани без нагноєння, у всіх інших групах ускладнень не відмічалось. Такі клінічні ознаки, як самовільний біль в ділянці ураження, біль при пальпації, набряк, гіперемія слизової оболонки порожнини рота зникали у пацієнтів 1 групи через $6,8 \pm 1,2$ дні, у хворих 2 групи вказані симптоми тривали $6,08 \pm 0,4$ днів, у пацієнтів 3 групи - $4,9 \pm 0,7$ дні, у 4 групі - $4,6 \pm 0,6$ дні, в 5 групі симптоми тривали $4,3 \pm 1,1$ ($p < 0,05$) дні, 6 групі хворих – $4,4 \pm 0,9$ ($p < 0,05$) дні, в 7 групі – $3,9 \pm 0,8$ ($p < 0,05$) дні. Отже, суб'єктивні та об'єктивні післяопераційні клінічні прояви зникали найшвидше у пацієнтів 5, 6, 7 груп. Через 1 місяць після оперативного втручання у пацієнтів усіх груп слизова оболонка ясен блідо-рожевого кольору, гладка та блискуча починає охоплювати корені

зубів, формуються між'ясенні сосочки, спостерігаються малопомітні рубці на місці втручання. Рентгенологічно через 1-3 місяці відзначалися ознаки перебудови остеопластичного матеріалу, кісткової тканини на місці кісткових дефектів. В подальшому структура кістки змінювалася і диференціювала в зрілу з характерним трабекулярним рисунком не відрізнялася від сусідніх ділянок кістки. Атрофія та деформація гребня альвеолярного відростка щелеп на місці кісти рентгеноло-гічно не відрізнялася. Повна остеорепація післяопераційних кісткових порожнин у хворих 1 групи через 3 міс. відбулася у 5% пацієнтів, в термін до 6 міс. - у 20%, до 9 міс. - у 20% і до одного року - у 55 % пацієнтів, у хворих 2 групи через 3 міс. відбулася у 5% пацієнтів, в термін до 6 міс. - у 15%, до 9 міс. - у 30% і до одного року - у 50 % пацієнтів, 3 групи через 3 міс. відбулася у 15% пацієнтів, в термін до 6 міс. - у 20%, до 9 міс. - у 40% і до одного року - у 25 % пацієнтів, у хворих 4 групи через 3 міс. відбулася у 10% пацієнтів, в термін до 6 міс. - у 20%, до 9 міс. - у 30% і до одного року - у 40 % пацієнтів, у хворих 5 групи через 3 міс. відбулася у 15% пацієнтів, в термін до 6 міс. - у 50%, до 9 міс. - у 25% і до одного року - у 10 % пацієнтів, у хворих 6 групи через 3 міс. відбулася у 15% пацієнтів, в термін до 6 міс. - у 60%, до 9 міс. - у 20% і до одного року - у 5 % пацієнтів, у хворих 7 групи через 3 міс. відбулася у 10% пацієнтів, в термін до 6 міс. - у 70%, до 9 міс. - у 15% і до одного року - у 5 % пацієнтів. У 10% пацієнтів 1 групи і 5% 2 і 3,4 груп після 1,5 років не наступило повне загоєння кісткового післяопераційного дефекту. У всіх випадках були відсутні будь-які зміни в ділянці пункції клубової кістки.

Результати рентгенограм щелеп тільки у хворих 5, 6, 7 груп показали що до 5-6 місяця дефект щелепної кістки повністю заміщений новоутвореною кістковою тканиною ніжними кістко-вими балочками, ледве вдається відмітити контури попереднього дефекту. В пацієнтів 1, 2, 3, 4 груп в ідентичні терміни не спостерігалось кісткового заміщення дефекту щелепи. Рентгенологічна картина підтверджена даними ехоостеометрії. Зі збільшенням після-операційного терміну ми спостерігали у хворих 5, 6 і 7 груп достовірне зменшення часу проходження ультразвуку по тканинам оперованої ділянки, що свідчить про збільшення щільності новоутвореного регенерату і поступово перетворення його в повноцінну кісткову тканину.

Віддаленні результати лікування хворих комбінованим трансплантатом, показали що їх використання попереджує атрофію альвеолярного паростка або альвеолярної частини, і навіть дає можливість в деяких випадках сформувати при значному порушенні його патологічним процесом. Не відмічалось також конвергенції сусідніх зубів в сторону дефекту.

Перед операцією рівень ВО виявився в 1,4 рази вищим порівняно з нормою, а рівень БЗО знаходився в межах норми. Відразу після операції у пацієнтів усіх груп екскреція ВО підвищувалась у 1,7-1,9 рази порівняно з нормою. Одночасно рівень БЗО у всіх групах хворих був в межах норми, але дещо нижчим у порівнянні з показником перед операцією. Починаючи з 3 доби після цистектомії в пацієнтів 1, 2, 3, 4 груп показники ВО знизились на 20,7% від вихідних даних, у пацієнтів 5, 6, 7 груп спостерігалось різке зниження рівня ВО в сечі на 46,8% ($p < 0,05$), який на 7-у добу зрівнявся з вихідними у 85% хворих 5 групи, 80% - 6 групи, 90% - 7 групи. На 21-у добу після оперативного втручання рівень ВО наблизився до норми у всіх пацієнтів 5, 6, 7 груп, у 70% хворих 1 групи, 80% - 2 групи, 75% - 3 групи, 80% - 4 групи. У ці ж терміни підвищились показники вмісту БЗО в усіх пацієнтів, що вказує на нормалізацію метаболізму кісткової тканини та урівноваження процесів катаболізму і біосинтезу колагену.

Аналіз результатів біохімічних досліджень показав, що активність амінотрансфераз як перед операцією, так і після операції протягом усього періоду спостереження у всіх хворих суттєво не змінювалась і їх показники знаходились у межах норми.

Висновки

1. На підставі аналізу клінічно-рентгенологічних та ехоостеометричних досліджень встановлено, що використання аутологічного кісткового мозку і штучних замінників кістки сприяло утворенню на місці порожнин нової органотипової кісткової тканини.

2. Отримані результати біохімічних досліджень метаболізму колагену показали, що остеопластичний матеріал на основі аутологічного кісткового мозку і використаних нами штучних замінників кістки не впливав на ферментаційну активність амінотрансфераз сироватки крові і, відповідно, не мав негативного впливу на організм пацієнтів.

3. Застосування остеопластичного матеріалу оптимізує запобігання виникненню запальних ускладнень, покращує результати лікування, пришвидшує терміни ортопедичної реабілітації.

Література

1. Войтовіч А. Аугментація кістки в імплантології: клітини та фактори з крові та кісткового мозку// 4 Східноєвропейська конференція з проблем стоматології/ А.Войтовіч, М. Діякевіч, В.Жицік-2009.– С. 26.
2. Маланчук В. Застосування кістковозамінних матеріалів при заміщенні дефектів щелеп // 4 Східноєвропейська конференція з проблем стоматології / В. Маланчук, А. Чумаченко, О. Циленко - 2009. – С. 18.
3. Бернадський Ю.Й. Основи щелепно-лицевої хірургії і хірургічної стоматології / Ю.Й. Бернадський – Київ: Спалах, 2003. – С. 173-384.
4. Варес Я.Е. Динаміка відновлення ширини альвеолярних відростків після проведення кістектомії щелеп //Новини стоматології / Я.Е. Варес – 2001. – №3(28). – С.47-49.
5. Корнієнко Г.І. Віддалені результати хірургічного лікування радикалярної кістки з використанням композиції МК-9 //Актуальні проблеми стоматології / Г.І. Корнієнко, І.М. Готь-Львів, 1998. – С.74.
6. Ломницький І.Я. Заміщення дефектів щелеп демінералізованими аллотрансплантатами із заданими властивостями \ І.Я. Ломницький– Львів: Галдент, 1999. – 84с.
7. Пюрик В.П. Трансплантація кісткового мозку при лікуванні пародонтиту і кісткових порушень щелеп. / В.П. Пюрик // Автореф. дис. д-ра мед. наук. Івано-Франківський мед. ін-т./ – К., 1993. – 36с.

ВИКОРИСТАННЯ ОЛІЇ ЧАЙНОГО ДЕРЕВА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ РАН У ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ З СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Пюрик М.В.

Кафедра хірургії факультету післядипломної освіти (зав. каф. – проф. О.Л.Ткачук) Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ

На сьогоднішній день при виконанні оперативних втручань робиться акцент на отримання естетичного післяопераційного рубця [1].

Відомо, що навіть при якісно проведеному хірургічному втручанні і адекватному веденні хворого в післяопераційному періоді не

завжди вдається досягнути задовільних (в естетичному плані) результатів.

Ряд авторів стверджує, що при цукровому діабеті (ЦД) у хворих відбувається сповільнене загоєння ран, яке пов'язано з комплексом порушень місцевих запальних та імунних реакцій, які подовжують в подальшому терміни госпіталізації [7, 8].

Наявний на даний час широкий арсенал методів та засобів комплексної терапії післяопераційних ран недосконалий, що підтверджується великими термінами госпіталізації хворих з даною патологією, частим розвитком ускладнень, незадовільними косметичними і функціональними результатами проведеного лікування [2]. Пошук нових підходів ведення післяопераційних ран до сьогодення залишається актуальним.

Нас зацікавив комбінований ранозагоюючий, створений на основі олії чайного дерева препарат «Тітріол» (ДП «Державний науковий центр лікарських засобів», Україна, зареєстрований 07.04.05 №156, реєстраційне посвідчення №UA/3040/01/01 у вигляді 25 г крему).

Метою роботи було покращення ефективності загоєння операційних ран у хворих на жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ) з супутнім ЦД після лапароскопічної холецистектомії шляхом використання олії чайного дерева.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 57 хворих на ЖКХ з супутнім ЦД II типу, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні малоінвазивної хірургії обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківськ. З них було 16 чоловіків (28,1%) і 41 жінка (71,9%). Середній вік хворих становив $42,3 \pm 2,1$ роки. Усі хворі були рандомізовані за віком та статтю.

У залежності від запропонованого способу лікування всі хворі були поділені на дві групи:

I група (28 хворих), які отримували традиційне лікування;

II група (29 хворих), яким наносили на ділянку післяопераційної рани олію чайного дерева.

Методика місцевого використання даного препарату полягала в щоденному туалеті раневої поверхні і нанесенні стерильних марлевих пов'язок з кремом 2 рази на день впродовж 6 днів (Патент на корисну модель UA 41836. Опубл. 10.06.2009. – Бюл. № 11, 2009).

В процесі клінічного спостереження за хворими використовували загальноприйняті методи контролю за перебігом раневого процесу (опитування хворого, місцевий огляд, пальпація тканин в паравульнарній зоні). Ширину рубця вимірювали за допомогою штангенциркуля в чотирьох різних ділянках на його протязі (два вимірювання в найбільш вузьких і два – в найбільш широких зонах). В процесі аналізу отримані бали сумували, ділили на кількість ран та обчислювали середнє арифметичне значення [7].

Для оцінки ширини рубця використовували шкалу, запропоновану Т.В. Попович [10], яка включає в себе такі позиції, як тонкий (ширина до 1 мм), середній (від 1 до 3 мм) і широкий рубець (більше 3 мм). Для максимально точної характеристики рівня естетичності рубця, що формується, ми використовували універсальну оціночну таблицю післяопікових рубців, вдосконалену та адаптовану для комплексної оцінки лінійних рубців, що локалізуються на шкірі обличчя та шиї С.Г. Безруковим [1].

Кожна з категорій вказаних симптомів оцінювалась за запропонованою шкалою балів, після чого підраховувалась їх сума, яка характеризує стан рубця у обстежуваного хворого на даний момент.

При оптимальних проявах ознак, які аналізуємо, мінімальна кількість балів у одної особи дорівнювало числу 8, тоді як максимальне - 30, що свідчило про несприятливий перебіг репаративних процесів. Ці дані співставлялися з показниками в іншій групі, а також з результатами досліджень, отриманих через 1, 6 та 12 місяців.

Усі отримані протягом досліджень дані оброблені за допомогою програми «Statistica for Windows v. 7.0». Показники вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Отримані в процесі дослідження дані свідчили, що у пацієнтів II групи, яким в лікуванні використовували тітріол, спостерігалась швидка позитивна динаміка формування післяопераційного рубця, кращі його характеристики. Так, у хворих I групи ознаки перифокального запалення зникали на $7 \pm 1,2$ добу лікування, а у хворих II групи – на $5 \pm 1,3$ добу ($p < 0,05$). Час епітелізації рани в пацієнтів I групи складав $14,5 \pm 1,4$ днів, а в пацієнтів II – $11,8 \pm 1,3$ дня ($p < 0,05$). В II групі хворих відмічено скорочення терміну загоєння ран на $2,7 \pm 1,4$ дня порівняно з I групою хворих ($p < 0,05$). Клінічно лікувальний ефект поєднаного застосування олії чайного дерева проявлявся в зменшенні болю та свербіння шкіри

навколо рани в коротші терміни, прискоренні епітелізації та формуванні нормотрофічного естетичного рубця, порівняно з хворими I групи.

При аналізі даних, що характеризують естетичність та функціональність рубця в I та II групах на 30 день після операції, нами виявлено ряд достовірних відмінностей. За даними огляду у хворих I групи тонкі рубці виявлено у 5 (17,9%) осіб, середні – у 7 (25,0%), широкі – у 16 (57,1%). Переважно гіпертрофія рани мала обмежений характер і тільки у 4 (14,3%) хворих вона поширювалась на всю довжину рубця. В II групі тонкі рубці виявлено у 14 (48,3%) хворих, середні – у 7 (24,1%), широкі – у 8 (27,6%) ($\chi^2=4,64$; $p=0,031$).

В 8 (28,6%) хворих I групи та 6 (20,7%) хворих II групи визначались ознаки гіпертрофії рубцевої тканини. Про це свідчило формування широкого, з ділянками нерівномірного поширення та ущільнення, рожевого, а в окремих випадках багрового кольору рубця, що підвищувався над поверхнею шкіри. Відмічались порушення чутливості, що супроводжувалось болючістю, парестезією, свербінням шкіри в цій ділянці. При порівнянні даних універсальної оціночної шкали рубців ми відмітили, що середнє значення суми балів в I групі становило $18,34 \pm 1,57$ бали, в II групі – $15,86 \pm 1,34$ балів (табл. 1).

Через 6 місяців після операції у хворих I групи тонкі рубці виявлено в 8 (28,6%) пацієнтів, середні - у 8 (28,6%) і широкі – у 12 (42,8%). Слід відзначити, що ділянки розширення мали переважно обмежений характер і тільки у 3 (10,7%) хворих гіпертрофія рубця поширювалась на всю його довжину.

У хворих II групи тонкі рубці виявлено у 21 (72,4%) особи, а середніх і широких рубців виявлено відповідно у 5 (17,2%) і 3 (10,3%) осіб ($\chi^2=9,27$; $p=0,002$). Середня сума балів, за даними універсальної оціночної шкали рубців, у хворих I групи дорівнювала $15,3 \pm 1,2$ бала, а в II групі – $11,4 \pm 1,1$ бала ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Оцінка стану післяопераційних ран за даними універсальної шкали рубців у хворих на ЖКХ з супутнім ЦД в динаміці (бали (M+m))

Групи	1 місяць після операції	6 місяців після операції	12 місяців після операції
I група	$18,34 \pm 1,57$	$15,3 \pm 1,2$	$13,6 \pm 1,5$
II група	$15,86 \pm 1,34^*$	$11,4 \pm 1,1^*$	$9,4 \pm 1,2^*$

Примітка: * – вірогідність різниць порівняно з I групою ($p < 0,05$).

Через 12 місяців після операції кількість пацієнтів з тонкими рубцями збільшилась в обох групах. Так у пацієнтів I групи тонкі рубці виявлено у 9 (32,1%) хворих, середні – у 9 (32,1%), широкі – у 10 (35,7%). У хворих II групи тонкі рубці виявлено у 23 (79,3%) обстежуваних, середні – у 4 (13,8%), широкі – у 3 (10,3%) ($\chi^2=11,03$; $p=0,001$). Через 12 місяців після хірургічного втручання в більшості пацієнтів виявлено завершення процесу формування рубцевої тканини, що при огляді підтверджувалось чіткою картиною стабілізованого типу рубця. В 24 (85,7%) пацієнтів I групи та 28 (93,3%) пацієнтів II групи нормалізувалась чутливість поверхневих тканин в зоні проведеного оперативного втручання, рубці набували ознак незміненої шкіри та ставали більш рівномірними за щільністю. Нормотрофічний тип виявлено у 18 (64,2%) хворого I групи та 27 (90,0%) пацієнтів II групи. Незначні прояви гіпертрофії зафіксовано в 10 (35,7%) пацієнтів I групи і в 3 (10,0%) - II групи ($p<0,05$).

Через 12 місяців після лікування середнє значення суми балів за даними універсальної оціночної шкали рубців, становило у хворих I групи $13,6\pm 1,5$ бала, у хворих II групи – $9,4\pm 1,2$ бала ($p<0,05$).

Середня кількість балів через 12 місяців після лікування зменшилась в I групі хворих в 1,3 рази, в II групі - в 1,7 рази ($p<0,05$).

Термін перебування хворих на стаціонарному лікуванні був коротшим в II групі хворих на $1,1\pm 0,6$ ліжко-день порівняно з I групою хворих ($p<0,05$). Таким чином, аналізуючи отримані результати, можна стверджувати про доцільність використання препарату на основі олії чайного дерева для ведення після операційних ран у хворих на ЖКХ з супутнім ЦД.

Висновки.

1. Нанесення на шкіру в ділянці операційної рани препарату на основі олії чайного дерева в післяопераційному періоді сприяло оптимізації раневого процесу.
2. Запропонований метод ведення ран після лапароскопічних холецистектомій призводив до збільшення кількості тонких нормотрофічних рубців.

Література

1. Белоусов А. Е. Рубцы как глобальная проблема пластической хирургии / А. Е. Белоусов // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* – 2004. – № 4. – С. 41–42.
2. Внутрибольничная инфекция и послеоперационные осложнения в пластической хирургии / Н. Н. Ганиев, К. М. Мухамадиева, Х. С. Одинаев [та ін.] // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* – 2004. – Т. 4. – С. 60–61.

3. Горидова Л. Д. Применение L-лизина эсцината в острой фазе посттравматического периода при закрытой травме опорно-двигательного аппарата / Л. Д. Горидова // Журнал практичного лікаря. – 2002. – № 2. – С. 41–43.
4. Рузин Г. П. «Мовалис» в комплексном лечении воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Г. П. Рузин, М. И. Исмаил, Эль Бтиш // Стоматолог. – 2005. – № 3 (83). – С. 15–17.
5. Тимофеев А. А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / А. А. Тимофеев. – К.: ООО «Червона Рута – Турс», 2004. – 1062 с.
6. Фисталь Н. Н. Эффективность препарата Дерматикс в профилактике и лечении послеожоговых рубцов / Н. Н. Фисталь // Ваше здоров'я. – 2006. – № 15. – С. 12–13.
7. Hamañova H. Topigel in the treatment of hypertrophic scars after burn injuries / H. Hamañova, L. Broz // Acta Chir. Plast. – 2002. - № 44(1). – P. 18–22.
8. Tonseth K. A. Keloid and hypertrophic scars / K. A. Tonseth, T. T. Tindholdt, U.S. Solberg // Tidsskr. Nor. Laegeforen. – 2003. - № 21. – P. 3033–3035.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ФАРМАКОТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЫЗВАННЫХ ГРИППОМ А

Самура Б.А., Киреев И.В., Бакуменко М.Г.,
Литвинова О.Н., Осолодченко Т.П.

Национальный фармацевтический университет, г.Харьков
Областная студенческая больница, г.Харьков

ГУ Институт микробиологии и иммунологии им.И.И.Мечникова
АМН Украины

Периодичность возникновения пандемий гриппа в человеческой популяции связана с шифтовыми изменениями его возбудителя. В XX веке человечество страдало от 3 пандемий гриппа, последняя из которых имела место в 1968 году. Поэтому не было ничего необычного в том, что пандемия гриппа случилась снова.

В апреле 2009 г. появилось сообщение ВОЗ о появлении совершенно нового возбудителя гриппа А(Н1N1)2009, выделенного от заболевших людей в Мексике. Уже через восемь недель - до июля - вирус охватил 112 стран. Этот вирус был настолько новым, что не мог быть идентифицирован рутинными методами. Только детальное изучение его генома позволило обнаружить фрагменты, идентичные

вирусам гриппа, традиционно циркулировавшим среди североамериканских и евразийских свиней.

Новый вирус также содержал части генетической информации вируса гриппа человека А (H3N2) и вируса гриппа североамериканских птиц [5].

Первый случай пандемического гриппа был лабораторно подтвержден в Институте эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины 30 мая 2009 г. Пандемический вирус был тестирован у прибывшего из США человека. Поскольку в летнее время нет достаточных условий для распространения гриппа, не смотря на занос нового вируса в страну, вспышек и эпидемического подъема в это время не произошло.

Эпидемиологические осложнения начались в стране лишь осенью 2009 г. Интенсивный рост заболеваемости, который был связан с новым пандемическим возбудителем, началось в Украине в конце октября, а именно – на 44-45 неделях, то есть раньше обычного сезонного подъема на 5-6 недель. Кроме того, резкий подъем заболеваемости сопровождался появлением большого числа тяжелых форм и летальных случаев.

По данным официального сайта Минздрава Украины за пять месяцев эпидемического подъема с 29.10.2009 г. по 28.03.2010 г. гриппом и ОРЗ в Украине заболело 6 355 402 человека, из которых 1 127 человек умерло. Для сравнения, в 53 странах Европейского региона, по данным ВОЗ от гриппа умерло 4 879 человек.

Большинство смертельных исходов в результате гриппа в промышленно-развитых странах приходится на людей старше 65 лет. По статистике, во время зимних вспышек гриппом заболевает приблизительно каждый десятый взрослый. В США, Европе и Японии жертвами вируса гриппа ежегодно становятся более 100 миллионов человек. Ежегодные расходы экономики Соединенных Штатов Америки в связи с эпидемиями гриппа, по последним оценкам, достигают 71-167 миллиардов долларов США. [1–5]. Проведенные исследования подтвердили, что ежегодно от гриппа в США, умирают от 10 до 40 тыс. человек [1, 2]. Случаи, требующие госпитализацию, и смертельные исходы, чаще происходят среди людей из групп повышенного риска (пожилых и людей с хроническими болезнями).

По данным региональных бюро ВОЗ общее количество лабораторно подтвержденных случаев заболевания людей, вызванных вирусом А(H1N1) в 2010 году, составляет 442234 заболевших во всем мире. На сегодняшний день насчитывается больше 15 тысяч лабораторно подтвержденных случаев смерти в результате гриппа А/H1N1. Реально число его жертв может оказаться намного выше.

Причины гриппа: Циркулирующие в настоящее время вирусы гриппа, вызывающие заболевание людей, подразделяются на две группы: А и В. Грипп А имеет два важных для людей подтипа: А(Н3N2) и А(Н1N1), первый из которых в настоящее время приводит к основному количеству смертельных исходов.

Вирусы гриппа различаются двумя протеиновыми компонентами, или антигенами, на их поверхности. Они имеют форму выступов и называются компонентами гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N). Благодаря своей генетической структуре вирусам гриппа свойственны частые незначительные генетические изменения, известные как дрейф генов, из-за которых необходимо ежегодно обновлять состав вакцин от гриппа.

В прошлом веке вирусы гриппа А трижды подвергались значительным генетическим изменениям, главным образом, компонента Н, которые приводили к глобальным пандемиям со значительными расходами и высокой смертностью. Самой печально известной пандемией была "Испанка", которая поразила значительную часть населения Земного шара и, по самым скромным подсчетам, привела к 40 миллионам смертельных исходов в 1918- 1919 гг. Позднее произошли еще две пандемии гриппа А - в 1957 г. ("Азиатский грипп") и в 1968 г. ("Гонконгский грипп") - с высокой заболеваемостью и смертностью повсеместно. По сравнению с нынешними эпидемиями гриппа для этих пандемий было характерно большое количество тяжелых случаев заболевания среди здоровых молодых людей, хотя и не в такой степени, как во время "Испанки", когда самый высокий показатель смертности был среди здоровых молодых людей.

Эпидемиология: Вирус легко передается от человека человеку воздушно-капельным путем при выделении инфицированными людьми мельчайших частиц во время кашля или чихания. Вирус гриппа проникает в организм через нос или горло, а через 1-4 дня у человека появляются симптомы заболевания. Болезнь быстро распространяется среди населения, особенно в многолюдных местах. При холодной и сухой погоде вирус способен к более долгой жизни вне организма человека, чем в других условиях.

Клиника: Начало заболевания характеризуется повышением температуры до 38-40°C, появлением головной боли, ознобом, болью в мышцах, сухого кашля, першением в горле, заложенностью носа и в дальнейшем слизисто-гнойными выделениями, гиперемией слизистых носа и зева. Такие острые проявления наблюдаются в течение 3-7 дней. Наиболее грозным осложнением является развитие пневмонии. Приобретенный иммунитет после перенесенного гриппа, вызванного

вирусом А сохраняется в течение 1 - 1,5 года, а после гриппа, вызванного серотипом В - в течение 3-4 лет. В детском возрасте болеют гриппом около 70% от общего количества случаев острых респираторных заболеваний (ОРВИ).

Признаки прогрессирования заболевания могут включать следующее:

- Стойкая высокая температура в течение более чем трех дней
- Одышка, затрудненное дыхание, посинение кожных покровов
- Кровяная и цветная мокрота, боли в груди или низкое артериальное давление
- У детей – быстрое или затрудненное дыхание
- Сонливость, спутанность сознания или сильная слабость
- Обезвоживание, которое может вызвать головокружение, уменьшение мочеиспускания или общую вялость.

Диагностика: Отличить заболевание дыхательных путей, вызванное вирусом гриппа, от аналогичного заболевания, вызванного другими патогенными микроорганизмами, на основании одних симптомов весьма трудно. Лабораторное подтверждение требуется в перерывах между ежегодными эпидемиями гриппа. Недавно появились быстрые диагностические тесты, с помощью которых можно обнаружить вирусы гриппа в течение 30 минут. Это важно для принятия решений по лечению и химиопрофилактике гриппа, а также для разработки состава вакцины на следующий год.

Подготовка к диагностике: Перед забором материала из носа из полостей носа удаляют слизь (высмаркивание, удаление тампоном). Перед забором материала из зева необходимо прополоскать рот кипяченой водой.

Процедура забора материала: Забор материала из полости носа - сухой стерильный зонд вводят в полость носа на глубину 2-3 см по наружной стенки до нижней раковины, входят в нижний носовой проход, делая вращательные движения. Материал помещают в пробирку типа "Эппендорф", куда помещается конец зонда (он отламывается), которым брали материал. При заборе материала из зева - сухим стерильным зондом вращательными движениями собирают материал с небных дужек, задней стенки ротоглотки и поверхности миндалин. Материал помещают в ту же пробирку типа "Эппендорф", в которой уже есть материал из носа. В пробирку помещается конец зонда (он отламывается), которым брали материал. Транспортировка в лабораторию при 4°C. Материал можно хранить при 4°C в течение суток.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ в отношении лабораторной диагностики нового пандемического гриппа А/Н1N1 (sw2010) молекулярная диагностика является предпочтительным методом выявления вирусов, подобных штамму А/California/2010. Исследования при подозрении на пандемический грипп А/Н1N1(sw2010) проводятся с использованием

наборов реагентов «АмплиСенс® Influenza virus A/B-FL». При получении положительного результата по обнаружению вируса гриппа А образцы кДНК, в которых была обнаружена РНК Influenza virus А, исследуются далее. Для лабораторного подтверждения случая заболевания пандемическим гриппом нового варианта А/Н1N1(sw2010), вируса гриппа А/Н1-swine идентифицируется методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией.

Набор реагентов рекомендуется использовать для анализа образцов кДНК, в которых была обнаружена РНК Influenza virus А в процессе исследования клинического материала или культур вирусов с набором реагентов «АмплиСенс® Influenza virus A/BFL ». С целью сокращения времени анализа допустима одновременная постановка тестов «АмплиСенс® Influenza virus A/B-FL» и «АмплиСенс® Influenza virus A/Н1-swine-FL». При получении отрицательных результатов после второго этапа исследования, для проведения дальнейшего типирования следует использовать набор реагентов «АмплиСенс® Influenza virus А-тип-FL» предназначенный для идентификации вирусов гриппа А, вызывающих сезонный грипп человека Н1N1 и Н3N2. Если образец не типифицируется по одной из мишеней (НА или NA), то материал считается подозрительным на содержание нового антигенного варианта вируса гриппа А, и должен направляться в референс-лабораторию для дальнейшего исследования.

В настоящее время используются скрининг-тесты «BIOLINE Influenza Antigen». Набор представляет собой хроматографический иммунотест для дифференцированного определения антигенов вируса гриппа типа А и типа В непосредственно в образцах, взятых из носа или горла. включает экстракцию антигенов вируса гриппа типов А и В путем разрушения и выделения внутренних нуклеопротеинов вируса из взятых у пациента образцов и реакцию тест-полоски с полученным экстрактом. На тест-полосках BIOLINE Influenza Antigen иммобилизованы моноклональные анти-Influenza А и анти-Influenza В антитела мышей. Специально выделенные антитела используются как индикаторный материал. Это позволяет с высокой степенью точности определять антигены вируса гриппа типов А и В непосредственно в образцах мазков, взятых из носа или горла. Определение вируса гриппа производится при первичном обращении пациента к врачу. Процедура

тестирования может быть выполнена врачом на дому «у постели больного». Время тестирования 10-15 мин, не требует дополнительного оборудования, легкая интерпретация результата. Выявление всех типов и штаммов гриппа А и В, включая «свиной» и «птичий» с точностью 100%.

Рекомендации по проведению противовирусной терапии:

1. В случаях тяжелого или прогрессирующего заболевания противовирусная терапия должна назначаться как можно скорее.

2. Противовирусная терапия также назначается как можно скорее тем пациентам с легкими симптомами, которые относятся к группам высокого риска развития тяжелого заболевания (беременные женщины, дети грудного и раннего возраста, лица с хронической болезнью легких).

3. Противовирусная терапия не является необходимой для пациентов с неосложненным или легким течением заболевания, не входящих в группы высокого риска.

Фармакотерапия: У большинства людей грипп протекает в форме заболевания верхних дыхательных путей, длящегося несколько дней и требующего только симптоматического лечения. Через несколько дней организм человека уничтожает вирусы. Антибиотики, такие как, например, аминопенициллины, цефалоспорины макролиды и фторхинолоны предназначены для уничтожения бактерий и бессильны перед вирусами. Поэтому антибиотики не применяются при лечении гриппа у обычно здоровых людей, но могут назначаться для лечения осложнений.

Противовирусные лекарства от гриппа являются существенным дополнением к противогриппозной вакцине при лечении и профилактике гриппа. Однако, они не являются заменителями вакцины. В течение нескольких лет для предотвращения репликации вирусов гриппа использовались четыре противовирусных препарата с различными фармакокинетическими свойствами, побочными эффектами, способами приема, возрастным назначением, дозировкой и ценой.

При приеме до развития заболевания или на его ранних стадиях (в течение двух первых дней) противовирусные препараты способствуют предотвращению инфекции, а в случае развития заболевания благодаря их раннему применению можно сократить длительность проявления симптомов болезни на 1-2 дня.

В течение нескольких лет единственными противовирусными препаратами были амантадин и римантадин. При относительно низкой стоимости этих препаратов, они эффективны только против гриппа типа А и могут вызывать серьезные побочные эффекты (в том числе, бредовые

состояния и конвульсии, возникающие, главным образом, у пожилых людей при приеме повышенных доз). При приеме малых доз для профилактики пандемического гриппа, такие побочные эффекты маловероятны. Кроме того, вирус имеет тенденцию вырабатывать устойчивость к этим препаратам.

В последнее время разработан новый класс противовирусных препаратов - ингибиторы нейраминидазы. Такие лекарства, как занамивир (**Реленза**) и озелтамивир (**Тамифлю**), имеют меньше побочных эффектов (хотя занамивир может обострять астму или другие хронические болезни легких) и реже приводят к развитию резистентности вируса. Реленза применяется ингаляционно, с помощью специального устройства «**Реленза Дискхалер**». Фармакотерапия проводится в течение 5 дней по 2 ингаляции 2 раза в сутки. Препарат применяется для профилактики и лечения гриппа А и В у взрослых и детей старше 5 лет.

Другим частоиспользуемым препаратом является «Тамифлю». Применяют для лечения гриппа у взрослых и детей в возрасте старше 1 года а также профилактика гриппа у взрослых и подростков в возрасте старше 12 лет, находящихся в группах повышенного риска инфицирования вирусом (в воинских частях и больших производственных коллективах, у ослабленных больных). Возможна профилактика гриппа у детей старше 1 года.

При приеме с целью профилактики, Тамифлю существенно и достоверно снижает заболеваемость гриппом среди контактировавших лиц, уменьшает частоту выделения вируса и предотвращает передачу вируса от одного члена семьи к другому. Особенностью Тамифлю является то, что он не влияет на образование противогриппозных антител, в том числе на выработку антител в ответ на введение инактивированной гриппозной вакцины. По имеющимся на сегодняшний день данным, при приеме тамифлю с целью постконтактной (7 дней) и сезонной (42 дня) профилактики гриппа резистентности к препарату не отмечается. При назначении Тамифлю необходимо учитывать возрастные особенности и сопутствующие заболевания.

В тяжелых случаях гриппа может потребоваться госпитализация, интенсивная терапия, лечение антибиотиками для предотвращения развития вторичной инфекции и поддержка дыхания.

Профилактика:

Основной мерой профилактики гриппа и сокращения последствий эпидемии является вакцинация. На протяжении 60 с лишним лет были разработаны и применены различные типы противогриппозных вакцин. Они безопасны и эффективны для предотвращения как легких, так и

тяжелых форм гриппа. Пожилым людям и людям любого возраста, для которых осложнения после гриппа представляют особую опасность из-за их основных заболеваний, рекомендуется вакцинация от гриппа.

Считается, что среди пожилых людей вакцинация позволяет сократить заболеваемость гриппом на 60 %, а смертность от гриппа - на 70-80 %.

Вакцина очень эффективна (70-90 %) с точки зрения снижения заболеваемости среди здорового взрослого населения. [9]. В связи с постоянными генетическими изменениями вирусов гриппа вирусный состав вакцин необходимо ежегодно обновлять, включая в него самые последние циркулирующие вирусы гриппа А(Н3N2), А(Н1N1) и гриппа В. Глобальная сеть ВОЗ по эпиднадзору за гриппом составляет рецепт ежегодных вакцин. Сеть представляет собой партнерство 112 национальных центров по гриппу в 83 странах и несет ответственность за мониторинг вирусов гриппа, циркулирующих среди людей, и быстрое обнаружение новых штаммов. На основе информации, собранной Сетью, ВОЗ дает ежегодные рекомендации по составу вакцин, в который включаются 3 наиболее вирулентных штамма, находящихся в циркуляции. На рынке Украины присутствует две вакцины соответствующие требованиям ВОЗ для профилактики гриппа на 2010-2011 годы – «Инфлувак» и «Ваксигрипп».

Литература

1. Онищенко Г.Г. Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация. Информационный бюллетень, 2006, N3 (45), с.2.
2. Ruigrok RWH. Structure of influenza A, B and C viruses. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (editors). Textbook of Influenza. Oxford, UK: Blackwell Science, 1998: 29–42.
3. Nicholson KG. Human influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (editors). Textbook of Influenza. Oxford, UK: Blackwell Science, 1998: 219–64.
4. Sato M, Hosoya M, Kato K, et al. Viral shedding in children with influenza virus infection treated with neuraminidase inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 931–2.
5. Smith G., Vijaykrishna D., Bahl J., et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic // *Nature*. – 2009. – V. 459, P. 1122–1125.
6. Centers for disease control and prevention. Influenza. (Accessed April 2006).
7. Інформація щодо захворюваності на грип та гострі респіраторні захворювання та їх ускладнення (пневмонії тощо) станом на "25"

- листопада 2009 р.
8. http://www.euro.who.int/influenza/AH1N1/20091114_1?language=Russian
[n](#)
 9. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091119/ru/index.html
 10. ВОЗ. Информационный бюллетень № 211
 11. http://www.who.int/csr/don/2009_11_16/ru/index.html

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛ-7-АЛКИЛ-8-ПИПЕРЕДИНОКСАНТИНОВ НА ВОЗБУДИМОСТЬ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ НОЦИЦЕПТОРОВ И ТЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У КРЫС

Самура Б.А., Матвийчук Е.П., Романенко Н.И., Мартынюк О.А.
Национальный фармацевтический университет г.Харьков

Ведущим патогенетическим звеном в развитии заболеваний человека различного генеза является воспаление. Фармакологическая коррекция воспалительного процесса нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) продолжает привлекать внимание ученых [1,4]. В настоящее время, более 30 миллионов людей ежедневно принимают НПВС, из них 40% пациенты возрастом старше 60 лет. Около 20% всех больных находящихся на лечении в стационаре принимают НПВС [9].

Неселективные НПВС снижают синтез гастропротекторных простаглан-динов таят и стимулируют развитие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а селективные блокаторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) несут угрозу развития тромботических осложнений, в том числе инфаркта миокарда [8, 10].

Осложнения вызываемые НПВС после проведенной фармакотерапии, ограничивают их применение у пациентов [5, 6]. В связи с этим ведется поиск новых фармакологических веществ, обладающих анальгетическими и противовоспалительными свойствами.

Учитывая, что противовоспалительный эффект ксантинов реализуется посредством моделирования синтеза ряда цитокинов: ингибированием экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухолей α (ФНО- α), интерлейкина- 1β (IL- 1β), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), ответственных за синтез противовоспалительных цитокинов интерлейкина-10 (IL-10) [7] был проведен дальнейший целенаправленный синтез в ряду производных 3-метилксантина.

Результаты проведенного компьютерного прогноза

синтезированных замещенных 3-метил-7-алкил-8-пиперидиноксантина свидетельствуют о высокой вероятности наличия у данных веществ анальгетических и противовоспалительных и свойств.

На основании вышеизложенного, проведено экспериментальное исследование противовоспалительной и анальгетической активностей 3-метил-7-алкил-8-пиперидиноксантина с целью отбора наиболее эффективных веществ.

Материалы и методы. Анальгетическую активность 3-метил-7-алкил-8-пиперидиноксантинов (соед. 1-15) определяли на модели “уксусных корчей” в опытах на белых крысах линии Вистар массой 160-175 г. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 1% водного раствора уксусной кислоты в дозе 1 мл на 100 г массы тела животного. Подсчет числа корчей проводили спустя 20 минут после внутрибрюшинного введения уксусной кислоты в течение 30 минут. Изучаемые вещества вводили внутривентрикулярно в виде 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80 в дозе 0,05 ЛД₅₀, с помощью специального металлического зонда, за 30 минут до введения уксусной кислоты. Уменьшение количества корчей у животных опытных групп, по сравнению с контрольной группой, служило показателем анальгетической активности исследуемых веществ, которую выражали в процентах уменьшения числа уксусных корчей в опытных животных по сравнению с контрольными группами [2].

Антиэкссудативный эффект замещенных 3-метил-7-алкил-8-пиперидиноксантина (соед. 1-12) изучили на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением флогогена – каррагинина. Опыты проведены на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 165-180 г. Исследуемые вещества вводили в дозе 0,05 ЛД₅₀ внутривентрикулярно за 30 минут до введения флогогенного агента.

Контрольным группам вводили воду. Через 30 минут под апоневроз задней лапки крысы вводили по 0,1 мл 1% водной суспензии каррагинина. С помощью онкометра измеряли объем до начала опыта и в момент максимального развития отека – через 4 часа. Антиэкссудативную активность определяли по степени уменьшения экспериментального отека у опытных по сравнению с контрольными животными и выражали в процентах. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак-натрия (ЕД₅₀=8 мг/кг) и анальгин (ЕД₅₀=50 мг/кг). Степень угнетения отека рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ угнетения} = \frac{U_k - U_0}{U_k} \cdot 100, \text{ где}$$

U_k и U_0 соответственно объем лапки в контроле и в опыте [2].

Полученные данные обработаны общепринятыми методами вариацион-ной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения “Windows-2000”, электронных таблиц Excel и пакета математической обработки Mathcad-5,0 [3].

Результаты и их обсуждение. Результаты полученных экспериментальных исследований анальгетической активности замещенных 3-метил-7-алкил-8-пиперединоаминоксантина (соед. 1-15) представлены в табл. 1. Установлено, что соединения 1-3 у животных уменьшают проявление рефлекторной реакции на химический раздражитель на 14,1%-19,5%, а соединения 4-10 увеличивают количество корчей вызванных уксусной кислотой на 6,0-32,6%, что свидетельствует о стимулирующем действии химического раздражителя на возбудимость висцеральных ноцицепторов лабораторных животных. Наибольшей анальгетической активностью (42,4%) обладает соед. 15, которое имеет в 7-ом положении β -окси- γ -(*n*-нитрофенокси)пропильный радикал.

Замена β -окси- γ -(*n*-нитрофенокси)пропильного (соед. 15) радикала на этильный (соед. 1), *n*-нитрофенилгидроксиэтильный (соед. 12), β -оксипропиль-ный (соед. 13), β -окси- β -фенилэтильный (соед. 14), приводила к уменьшению анальгетической активности исследуемых веществ.

Таблица 1. Анальгетическая активность замещенных 3-метил-7-алкил-8-пиперединоксантина

Соединение №	Доза мг/кг	Количество корчей M±m	Доверительный интервал при p=0,05	В % к контролю	Анальгетическая активность в %
1	18,8	50,2±6,9	33,30÷67,11	83,1	16,9
2	5,5	48,6±5,8	34,39÷62,81	80,46	19,5
3	28,1	51,9±6,3	36,47÷67,34	85,9	14,1
4	19,8	64,0±6,2	48,81÷79,19	106,0	—
Контроль	—	60,4±5,1	47,91÷72,90	100	—
5	18,1	65,9±4,6	54,63÷77,17	110,8	—
6	4,6	71,4±5,1	58,91÷83,90	120,0	—
7	14,5	72,5±3,9	62,95÷82,06	121,9	—

Соединение №	Доза мг/кг	Количество корчей M±m	Доверительный интервал при p=0,05	В % к контролю	Аналгетическая активность в %
8	11,8	70,7±7,2	53,06÷88,34	118,8	—
9	15,5	78,9±8,1	59,06÷98,75	132,6	—
10	19,6	70,3±8,6	49,23÷91,37	118,2	—
11	19,1	55,8±9,2	33,26÷78,34	93,8	6,2
Контроль	—	59,5±5,7	45,54÷73,47	100,0	—
12	22	42,6±3,1*	35,01÷50,20	69,2	30,8
13	26,3	40,6±4,1*	30,56÷50,65	65,9	34,1
14	16,5	41,4±3,9*	31,85÷50,96	67,2	32,8
15	22,6	35,5±3,2*	27,66÷43,34	57,6	42,4
Контроль	—	61,6±4,2	51,37÷71,89	100	—
Диклофенак-натрия	8,0	27,2±4,9*	15,20÷39,21	49,54	50,5
Мелоксикам	5,0	26,4± 4,27*	15,94÷36,86	48,09	51,9
Контроль	—	54,9±4,7	43,39÷66,42	100,00	—

Примечание: « * » - достоверность различий с контролем $p < 0,05$.

Анализ результатов исследования антиэкссудативной активности замещенных 3-метил-7-алкил-8-пиперединоксантина (табл. 2) показывает, что умеренную противовоспалительную активность оказывают большинство 3-метил-7-алкил-8-пиперединоаминоксантинов (соед. 1, 2, 11-15), которые уменьшают развитие экспериментального отека лапки у крыс на 12,7% – 32,7%.

Наибольшее антиэкссудативное действие оказывает соединение 15, которое в дозе 22,6 мг/кг уменьшает развитие каррагенинового отека лапки у крыс на 32,7%.

Таблица 2. Антиэкссудативная активность замещенных 3-метил-7-алкил-8-пиперединоксантина (n=7)

Соединение № №	Доза мг/кг	Прирост объема лапки в мл через 4 часа	Доверительный интервал при $p=0,05$	% к контролю	Противовоспалительная активность в %
1	18,8	0,43±0,11	0,16÷0,70	68,25	31,75
2	5,5	0,45±0,12	0,16÷0,74	71,4	28,6
3	28,1	0,60±0,13	0,28÷0,92	95,2	4,8
4	19,8	0,65±0,10	0,41÷0,90	103,2	—
Контроль	—	0,63±0,09	0,41÷0,85	100	—
5	18,1	0,58±0,11	0,31÷0,85	109,4	—
6	4,6	0,56±0,08	0,36÷0,76	105,7	—
7	14,5	0,55±0,12	0,26÷0,84	103,8	—
8	11,8	0,54±0,11	0,27÷0,81	101,9	—
9	15,5	0,61±0,13	0,29÷0,93	115,1	—
10	19,6	0,50±0,08	0,30÷0,70	94,3	5,7
11	19,1	0,46±0,09	0,24÷0,68	86,8	13,2
Контроль	—	0,53±0,05	0,36÷0,70	100	—
12	22	0,41±0,02*	0,36÷0,46	74,5	25,5
13	26,3	0,43±0,03	0,36÷0,50	78,2	21,8
14	16,5	0,48±0,09	0,26÷0,70	87,3	12,7
15	22,6	0,37±0,02*	0,32÷0,42	67,3	32,7
Контроль	—	0,55±0,03	0,48÷0,62	100	—
Аспирин	5 0,0	0,30±0,02*	0,24÷0,38	54,5	45,5
Диклофенак-натрия	8 ,0	0,29±0,02*	0,24÷0,34	52,7	47,3
Мелоксикам	2 ,0	0,28±0,02*	0,23÷0,33	50,9	49,1

Соединение № №	Доза мг/кг	Прирост объема лапки в мл через 4 часа	Доверительный интервал при $p=0,05$	% к контролю	Противовоспалительная активность в %
Контроль	—	0,55±0,05	0,43÷0,67	100	—

Примечание: «*» - достоверность различий с контролем $p < 0,05$.

Замена β -окси- γ -(*n*-нитрофеноксипропильного (соед. 15) радикала на этильный (соед. 1), бензильный (соед. 2), *n*-нитрофенилгидроксиэтильный (соед. 12), β -оксипропильный (соед. 13) заместители приводит к уменьшению антиэкссудативной активности данных веществ, а введение в 7-е положение молекулы, пентильного (соед. 4), гексильного (соед. 5), гептильного (соед. 6), нонильного (соед. 7) заместителей, приводит к утрате противовоспалительных свойств замещенных 3-метил-7-алкил-8-пиперидиноксантина.

Выводы

1. Наибольший анальгетический эффект (42,4%) проявило соединение 5 – 7-этоксикарбонилметил 8-оксиметил-3-метилксантина, которое вызывало уменьшение раздражающего действия уксусной кислоты.
2. Соединение 8 – 7-пропил-8-этоксикарбонилметилтио-3-метилксантина уменьшает развитие экспериментального отека лапки у крыс на 44,2%.

Литература

1. Дзяк Г.В. Новые направления и перспективы противовоспалительной терапии в ревматологии // Матер. Укр. ревматол. школы. К., 2002.– С. 24-41.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В.Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. – К.: Морион, 2000. – 320 с
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2005. – 1200 с.
5. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии // Леч. врач. –2006. –№ 2. – С. 50-53.
6. Шухов В.С. О нестероидных противовоспалительных средствах // Леч. врач. – 2004. – №2. – С. 48-51.
7. Inflammatory response to acute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery / Takaoka Minoru, Uemura Shiro, Kawata Hiroyuk et al // Arteriosclerosis, Thrombosis and

- Vasc. Biol. – 2006. – № 9. – P. 698-672.
8. Bennet A., Villa G. Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities // Exp. Opin. Pharmacotherapy. – 2000. – № 1. – P. 277-286.
 9. Lapane K.I., Pettiti J.J. The effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the use of gastroprotective medication in people with arthritis // Am. J. Manag. Care. – 2001. – Vol. 7. – P. 402-408.
 10. Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcers: risk reduction by COX 2 therapy / Wolfe F., Anderson J., Burke T.A. et al. // J. Rheumatol. – 2002. – Vol. 29. –P. 467-473.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛИМФОЦИТАРНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ ПОСЛЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Самура Б.Б.

Запорожский государственный медицинский университет

Кардиотоксичность является относительно частым и потенциально серьезным осложнением лечения онкологических больных. Наибольшим риском сопровождается лечение антрациклинами, сопровождающееся острой, хронической и отсроченной кардиотоксичностью [1]. Различные методы были рекомендованы для мониторинга кардиотоксичности в онкологии [2, 3].

Стандартная электрокардиография является рутинным, недорогим и неинвазивным методом исследования, поэтому может широко применяться для оценки риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти у онкогематологических больных [4, 5].

По данным литературы, изменения на ЭКГ возникают у 11-29% пациентов во время или сразу после введения антрациклинов, но выявление этих изменений зависит от частоты мониторинга. В некоторых исследованиях острые изменения на ЭКГ регистрировались у 41% пациентов, получавших антрациклины [2]. Ассоциированные с антрациклинами изменения на ЭКГ включают неспецифические изменения сегмента ST, зубца T, синусовую тахикардию, суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма. Обычно эти изменения являются транзиторными и не коррелирующими с развитием хронической кардиотоксичности. Суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ может выявить аритмии как в раннем, так и в позднем периоде лечения антрациклинами [6]. Было показано снижение вольтажа QRS в стандартных отведениях при прогрессии антрациклин-индуцированной кардиомиопатии с сердечной недостаточностью [7].

Интервал QT отражает продолжительность общей электрической

активности желудочков, включая как деполяризацию, так и реполяризацию, а его удлинение – замедленную и асинхронную реполяризацию миокарда желудочков. Негомогенность процессов реполяризации в миокарде лежит в основе его электрической нестабильности,

что является причиной развития аритмий и внезапной сердечной смерти у пациентов с различной патологией, а также на фоне применения некоторых лекарственных средств [8–10].

После химиотерапии, включавшей антрациклины, зарегистрировано удлинение интервала QTc и увеличение дисперсии QTc [11–13], что обычно расценивается как увеличение риска жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. Некоторые исследования показали, что удлинение интервала QTc после лечения антрациклинами может быть ранним маркером дисфункции левого желудочка [12]. Тем не менее, в других исследованиях удлинение интервала QTc было транзиторным и не коррелировало с дисфункцией левого желудочка по данным Эхо-КГ [14]. Целью настоящего исследования было мониторингирование изменений ЭКГ в течение и после полихимиотерапии, включавшей антрациклины и сравнение этих изменений с параметрами морфофункционального состояния миокарда по данным Эхо-КГ.

Материалы и методы. В исследование включили 32 пациента с хронической лимфоцитарной лейкемией, ранее не получавших полиохимиотерапию. Когорта исследования включала 20 мужчин и 12 женщин со средним возрастом $62,1 \pm 4,6$ лет (колебания в пределах 54-69 лет; медиана 64). Пациенты получали 4-6 курсов полихимиотерапии, включавшей антрациклины (доксорубин, даунорубин, идарубин) в комбинации с циклофосфамидом, винкристином. Средняя кумулятивная доза антрациклинов варьировала в пределах $321 \pm 98,6$ мг/м² (колебания в пределах 210-620; медиана 298). Все исследуемые дали письменное согласие до включения их в исследование. Всем пациентам в покое производилась запись ЭКГ в 12 отведениях со скоростью 50 мм/с до начала химиотерапии, после первого курса химиотерапии с антрациклинами (средняя кумулятивная доза $59,6 \pm 8,6$ мг/м²), после последнего курса химиотерапии с антрациклинами (средняя кумулятивная доза $321 \pm 98,6$ мг/м²) и через 6 месяцев после окончания курсов химиотерапии. Оценивали следующие временные параметры: частота сердечных сокращений (ЧСС), интервал RR, интервал PQ, интервал QRS, интервал QT, вольтаж комплекса QRS в стандартных отведениях. Фиксировали изменения реполяризации, нарушения ритма и проводимости. Для расчета скорректированного интервала QT (QTc) использовали формулу Bazett $QTc = QT / \sqrt{RR}$ [15].

Верхней границей нормальных значений QTc считали 420 мс для мужчин и 430 мс для женщин. Согласно последним рекомендациям Национального института рака США (NCI) критерием кардиального побочного эффекта лечения онкологических больных считают превышения QTc выше 450 мс [16]. В нашем исследовании показано, что удлинение интервала QTc выше 450 мс является фактором риска желудочковых аритмий. Уменьшение суммарного вольтажа QRS в отведениях I, II, III, aVR, aVL, aVF более, чем на 1 mV по сравнению со значениями до лечения расценивалось как существенное.

Признаками тахикардии считали ЧСС более 100 в минуту, брадикардии – 60 в минуту; AV-блокады I ст. – комплекс RSR' в отведении V₁(V₂) при длительности QRS менее 120 мс; блокады левой передней ножки пучка Гиса – отклонение электрической оси сердца влево до -30° и более. Фиксировали неспецифические нарушения реполяризации при изменении сегмента ST и зубца T в 2 и более отведениях.

С помощью Эхо-КГ оценивали систолическую и диастолическую функцию левого желудочка. Систолическую дисфункцию левого желудочка констатировали при снижении фракции выброса (ФВ) левого желудочка ниже 55%. Диастолическую дисфункцию левого желудочка определяли по инверсии отношения E/A, времени замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка (DT) более 220 мс. Показатели трансмитрального потока в диастолу (E/A, DT) рассчитывали в режиме импульсно-волнового доплера в апикальной четырехкамерной позиции.

Статистическая обработка данных проводилась средствами прикладной программной системы STATISTICA 6.0 (Stat Soft, 2001). Использовали описательную статистику с изучением статистических параметров распределения признаков (средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (σ)). Проверку соответствия реального распределения переменных нормальному осуществляли с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий изучаемых параметров оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена (rs). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Показатели ЭКГ у больных до и после полихимиотерапии с включением антрациклинов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Выявленные нарушения на ЭКГ у больных хронической лимфоцитарной лейкемией, получавших курсы ПХТ с антрациклинами (n=32)

Нарушения ритма и проводимости	До ПХТ	После 1 курса ПХТ	После последнего курса ПХТ	Через 6 мес после последнего курса ПХТ
Тахикардия	3	5	0	4
Брадикардия	1	0	0	0
AV-блокада I ст.	0	1	1	2
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	1	1	2	3
Блокада передней ветви пучка Гиса	0	0	1	2
Нарушения реполяризации	6	9	10	12
Удлинение QTc	0	3	4	7
Уменьшение суммарного вольтажа QRS	-	2	6	8

Во время и после ПХТ мы выявили статистически значимое удлинение интервала QTc - $418,7 \pm 19,0$ мс (до ПХТ), $421,6 \pm 22,7$ мс (после 1 курса ПХТ), $431,1 \pm 17,2$ мс (после последнего курса ПХТ) и $432,3 \pm 19,7$ мс (через 6 мес после последнего курса ПХТ). После последнего курса ПХТ и через 6 мес после последнего курса ПХТ интервал QTc существенно удлинился по сравнению со значениями до ПХТ ($p < 0,05$). До ПХТ у пациентов не было выявлено удлинения интервала QTc более 450 мс. После 1 курса ПХТ удлинение интервала QTc более 450 мс выявлено у 3 (9,38%) пациентов. После последнего курса ПХТ удлинение интервала QTc более 450 мс выявлено у 4 (12,5%) пациентов. У 7 (21,88%) пациентов через 6 мес после последнего курса ПХТ выявили удлинение интервала QTc более 450 мс.

Суммарный вольтаж комплекса QRS в отведениях от конечностей составил $4,62 \pm 1,38$ mV (до ПХТ), после 1 курса ПХТ – $4,58 \pm 1,59$ mV, после последнего курса ПХТ – $4,43 \pm 1,17$ mV, через 6 мес после последнего курса ПХТ – $4,23 \pm 1,17$ mV. По сравнению с данными до лечения суммарный вольтаж комплекса QRS существенно снизился у 2 (6,25%) пациентов после 1 курса ПХТ, у 6 (18,75%) пациентов после последнего курса ПХТ и у 8 (25%) пациентов через 6 мес после последнего курса ПХТ.

Нарушения реполяризации, возникшие de novo через 6 месяцев после ПХТ были выявлены у 6 пациентов (18,75%).

На Эхо-КГ была выявлена систолическая дисфункция левого

желудочка у 1 (3,13%) пациентов после 1 курса ПХТ, у 4 (12,5%) пациентов после последнего курса ПХТ и у 6 (18,75%) пациентов через 6 мес после последнего курса ПХТ.

Нарушения диастолической функции левого желудочка на Эхо-КГ были зафиксированы у 6 пациентов (18,75%) после 1 курса ПХТ, у 7 пациентов (12,88%) после последнего курса ПХТ и 13 (40,63%) пациентов через 6 мес после последнего курса ПХТ.

Была выявлена тесная корреляция между суммарным вольтажом комплекса QRS в отведениях от конечностей и дисфункцией левого желудочка по данным Эхо-КГ ($r = 0,671$, $p < 0,05$ для систолической дисфункции левого желудочка; $r = 0,584$, $p < 0,05$ для диастолической дисфункции левого желудочка).

Корреляции между пролонгированием интервала QTc и дисфункцией левого желудочка также достигли статистической значимости ($r = 0,251$, $p < 0,05$ для систолической дисфункции левого желудочка; $r = 0,262$, $p < 0,05$ для диастолической дисфункции левого желудочка).

Полученные результаты показали, что ПХТ с включением антрациклинов при хронической лимфоцитарной лейкемии вызывает изменения в электрической активности миокарда как во время лечения (острая кардиотоксичность), так и после проведения ПХТ (хроническая токсичность). Удлинение интервала QTc более 450 мс, в нашей когорте у 7 (21,88%) пациентов через 6 мес после последнего курса ПХТ, является фактором риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (torsade de pointes) и внезапной сердечной смерти.

Для этих пациентов необходимым является регулярный мониторинг интервала QTc с регулярным контролем уровня электролитов для выявления гипокалиемии, гипомагниемии (особенно после рвоты или диареи) с коррекцией выявленных нарушений, рациональным назначением препаратов, удлиняющих интервала QTc (антиаритмики, трициклические антидепрессанты, антипсихотики, некоторые антибиотики и противогрибковые средства) [17, 18].

В когорте исследуемых пациентов не было выявлено жизненноопасных аритмий после проведения ПХТ даже при удлинении интервала QTc.

В нашем исследовании уменьшение суммарного вольтажа QRS и пролонгирование интервала QTc коррелировало с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка.

Необходимым является проведение дальнейших исследований с включением большего количества пациентов для решения вопроса о возможности применения ЭКГ для скрининга дисфункции левого желудочка после проведения ПХТ с включением антрациклинов.

Литература

1. Jones R.L., Swanton C., Ewer M.S. Anthracycline cardiotoxicity // *Expert Opin. Drug Saf.* 2006; 5: 791–809.
2. Ganz W.I., Sridhar K.S., Ganz S.S. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy // *Oncology* 1996; 53: 461–70.
3. Meinardi M.T., van der Graaf W.T., van Veldhuisen D.J. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity // *Cancer Treat. Rev.* 1999; 25: 237–47.
4. Pudil R., Horacek J.M., Strasova A. Monitoring of the very early changes of left ventricular diastolic function in patients with acute leukemia treated with anthracyclines // *Exp. Oncol.* 2008; 30: 160–2.
5. Jakl M., Horacek J.M., Jebavy L. Continuous 24-h monitoring of electrocardiogram during anthracyclinebased therapy in acute leukemia // *Leuk. Res.* 2009; doi:10.1016.
6. Kilickap S., Barista I., Akgul E. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin // *South Med. J.* 2007; 100: 262–5.
7. Minow R.A., Benjamin R.S., Lee E.T. QRS voltage change with adriamycin administration // *Cancer Treat. Rep.* 1978; 62: 931–4.
8. M. Zukowski. Association of the A1936G (rs203462) of A-kinase anchoring protein 10 polymorphisms with QT interval prolongation during kidney transplantation // *Transplant Proc.* 2009, 41(8). P. 3036–3038.
9. Course and prognostic implications of QT interval and QT interval variability after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction / Bonnemeier [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 2001, 37. P. 44–50.
10. Inter-rater reliability of manual QT measurement and prediction of abnormal QT,HR pairs / G. K. Isbister [et al.] // *Clin Toxicol (Phila).* 2009, 47(9). P. 884–888.
11. Larsen R.L., Jakacki R.I., Vetter V.L., et al. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults // *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 73–7.
12. Schwartz C.L., Hobbie W.L., Truesdell S. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer // *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 1906–10.
13. Sarubbi B., Orditura M., Ducceschi V. Ventricular repolarization indexes following anthracycline treatment // *Heart Vessels* 1997; 12: 262–6.
14. Ferrari S., Figus E., Cagnano R. The role of corrected QT interval in the cardiologic follow-up of young patients treated with adriamycin // *J. Chemother.* 1996; 8: 232–6.
15. Bazett H.C. An analysis of the time relations of electrocardiograms // *Heart* 1920; 7: 353–70.

16. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE), available at http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (January 2009).
17. Wolbrette D.L. Drugs that cause torsade de pointes and increase the risk of sudden cardiac death // *Curr. Cardiol. Rep.* 2004; 6: 379–84.
18. Liu B.A., Juurlink D.N. Drugs and the QT interval —caveat doctor // *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1053–6.

АНТИФИБРИЛЛЯТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ

3,4-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 5-ФУРИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛА

Самура И.Б., Панасенко А.И., Самура Б.Б.,

Парченко В.В., Самура Т.А.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из самых актуальных проблем современной медицины, в связи с высокой с высокой смертностью, инвалидностью и значительными материальными затратами на лечение и профилактику. Важной проблемой терапии неотложных состояний является устранение злокачественных аритмий, когда прогноз неблагоприятен, а целями лечения является прекращение пароксизмов и продление жизни. Успехи современной медицины в значительной степени обусловлены применением новых высокоэффективных фармакологических средств, внедрением в практику новых классов препаратов, которые действуют на различные звенья патогенеза и оптимизируют метаболизм в миокарде, позволяя приостановить прогрессирование хронической сердечной недостаточности [1,7,8].

Наряду с положительными терапевтическими свойствами, антиаритмические средства (ААС) проявляют ряд негативных эффектов: обладают аритмогенным действием, могут угнетать инотропную функцию сердца, манифестирующую падением АД, развитием сердечной недостаточности; оказывают депрессивное действие, вызывают психотические реакции с продуктивной симптоматикой [3,7]. Актуальность указанной темы обусловлена ограниченным ассортиментом эффективных и безопасных ААС и свидетельствует о целесообразности

поиска новых ААС, не угнетающих сократительную функцию миокарда.

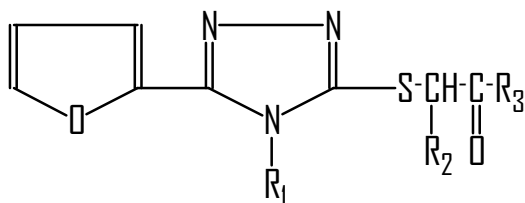
Поэтому поиск эффективных средств, обладающих антиаритмическим действием, не прекращается.

Перспективной группой для создания ААП являются производные 1,2,4-триазола оказывающие позитивное влияние на биоэнергетические процессы и сократительную функцию миокарда [4].

Целью работы было изучение антифибрилляторной активности впервые синтезированных 3,4-дизамещенных 5-фурил-1,2,4-триазола.

Материалы и методы. Исследование антиаритмической активности 3,4-дизамещенных 5-фурил-1,2,4-триазола (табл. 1) проведены на наркотизированных этиминал-натрием (30 мг/кг, внутривенно) белых крысах-самцах популяции Вистар массой 170-190 г, по 6 животных в каждой серии. Экспериментальные аритмии моделировали внутривенным введением кальция хлорида в дозе 250 мг/кг и аконитина в дозе 40 мкг/кг по ранее описанным методикам [2, 5].

Таблица 1. Химическая структура 3,4-дизамещенных 5-фурил-1,2,4-триазола



Соед. №	R ₁	R ₂	R ₃	Брутто-формула	М.м.
1	H	H	фенил	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	285,31
2	H	H	4-хлорфенил	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S	319,7
3	H	H	4-гидроксифенил	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	301,2
4	H	H	4-нитрофенил	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₄ S	320,26
5	H	фенил	фенил	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	361,41
6	фенил	H	4-хлорфенил	C ₂₀ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S	395,85
7	фенил	H	4-нитрофенил	C ₂₀ H ₁₄ NO ₂ N ₃ O ₂ S	406,37

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов исследований показывает, что после введения кальция хлорида у 100% животных (контроль) через $3,28 \pm 0,3$ мин развивались желудочковые аритмии: политопная желудочковая экстрасистолия (100%), желудочковая тахикардия (66,7%), фибрилляция желудочков (100%), которые регистрировались в течение 4-5 мин (табл. 2). На модели хлоридкальциевых аритмий выявлена антифибрилляторная активность у всех изучаемых веществ в сравнении с прокаинамидом. Профилактическое введение соединений 1–7 удлиняло латентный период наступления аритмий в 1,2–2 раза.

Среди изученных 3,4-дизамещенных 5-фурил-1,2,4-триазола (соед.1–7) наиболее выраженное антиаритмическое действие оказывал 3-(тиоацетат-4'-нитрофенил)-4-фенил-5-фурил-1,2,4-триазол (соед. 7), который в дозе 29,9 мг/кг или полностью предупреждал наступление хлоридкальциевых аритмий (в 83,3% случаев), или удлинял латентный период (в 2–2,7 раза) и укорачивал продолжительность аритмий (в 2,2–2,5 раза) по сравнению с контролем в случае их возникновения, что защищало животных от токсического действия аритмогенных средств.

Замена в 3-м положении молекулы 1,2,4-триазола 4-нитрофенильного (соед. 7) радикала на фенильный (соед. 1, 5) приводило к снижению антиаритмической активности. Соединение 7 выявило антифибрилляторный эффект, предупреждая и купируя возникшие фибрилляцию желудочков и другие злокачественные аритмии в 100% случаев, тогда как препарат сравнения прокаинамид – в 66,7% случаев.

Таблица 2. Антифибрилляторная активность 3,4-дизамещенных 5-фурил-1,2,4-триазола на модели CaCl_2 аритмий

Соединение №№	Доза, мг/кг	Латентный период, мин	Длительность аритмий	Аритмии всего	ФЖ
Контроль	–	$3,28 \pm 0,3$	$4,3 \pm 1,2$	6	6
Прокаинамид	20,0	$6,12 \pm 1,4^*$	$3,3 \pm 0,4^*$	2*	0*
1	21,0	$5,62 \pm 1,6^*$	$3,2 \pm 0,5^*$	3*	2*
2	23,5	$4,12 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,3$	4	2*
3	22,2	$4,27 \pm 1,4$	$3,6 \pm 0,8$	5	2*
4	23,6	$3,88 \pm 1,2$	$4,0 \pm 0,5^*$	4	3*
5	26,6	6,0 *	2,5*	1*	0*
6	29,2	$4,4 \pm 1,2$	$3,6 \pm 0,2$	4	2*
7	29.9	6,5*	2,0 *	1*	0*

Примечание: * – различия достоверны при $p < 0.05/$

Таблица 3. Антифибрилляторная активность 3,4-дизамещенных 5-фурил-1,2,4-триазола на модели аконитиновых аритмий

Соединение №№	Доза, мг/кг	Латентный период, мин	Длительность аритмий	Аритмии всего	ФЖ
Контроль	–	$2,26 \pm 0,3$	$6,3 \pm 1,2$	6	6
Прокаинамид	20,0	5,12*	4,3 *	1*	0*
1	21,0	$5,45 \pm 1,6^*$	$4,6 \pm 0,8^*$	2*	1*
2	23,5	$3,12 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,6$	5	2*
3	22,2	$3,56 \pm 1,2$	$4,3 \pm 0,4$	4	2*
4	23,6	$2,88 \pm 1,2$	$4,7 \pm 0,5^*$	4	3*
5	26,6	5,04 *	3,2 *	1*	0*
6	29,2	$3,1 \pm 1,2$	$3,4 \pm 0,5$	4	2*
7	29.9	6,2*	2,5*	1*	0*

Примечание: * – различия достоверны при $p < 0.05/$

Антиаритмический эффект сопровождался увеличением продолжительности жизни и выживаемости экспериментальных животных. В группах животных, получавших соединения 1, 5 и 7, все животные выжили; соединения 2–4, 6 и прокаинамид – выживаемость составила 50,1–66,7%.

Соединение 7 купировало развившуюся аконитиновую аритмию в 100% случаев через 62 ± 14 сек с момента введения (табл. 3). Прокаинамид в дозе 20 мг/кг купировал аритмии в 80% случаев.

Наиболее вероятным механизмом антиаритмической и антифибрилляторной активности изучаемых соединений необходимо признать ингибирование $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ трансмиссии и блокаду быстрых Na^+ каналов сарколеммы кардиомиоцитов. Высокая антиаритмическая активность на модели хлоридкальциевых аритмий предполагает наличие мембраностабилизирующего действия и возможность влияния на трансмембранный перенос Ca^{2+} в кардиомиоцитах. Наличие специфической активности на модели аконитиновых аритмий свидетельствует о повышении электрической стабильности кардиомиоцитов и инактивации быстрых Na^+ каналов.

Выводы

1. Установлена зависимость антиаритмической активности от химической структуры в ряду синтезированных 3,4-дизамещенных 5-фурил-1,2,4-триазола.

2. Синтезированные 3,4-дизамещенные 5-фурил-1,2,4-триазола, повышающие электрическую стабильность миокарда, являются перспективной группой для поиска новых фармакологических препаратов, обладающих антиаритмическим и антифибрилляторным действием.

Литература

1. Амосова К.М. Порівняння впливу бісопролола та карведіола на показники системного і імунного запалення та передсердній натрій-уретичний фактор у хворих на інфаркт міокарду з зубцем Q з фракцією викиду менше 45% / К.М. Амосова, А.Б. Безродний, І.В. Прудкий // Укр. мед. журн. –2008.– №3.– С.18–24.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів. /За ред. О.В.Стефанова. – К.: Видавничий дім “Авіцена”, 2001. – 528 с.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб. и доп.– М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010, 1216 с.

4. Противоаритмическая активность производных 1,2,4-триазола / И.Н. Мутин, А.В. Дралкин, О.Н. Литвинова, Е.Г. Кныш // Лекарства – человеку: междунар. сб. науч. трудов по созданию и апробации новых лек. Средств.– Х.: УкрФа, 1996.– Т.П. – С.223.

5. Экспериментальное исследование антиаритмической активности в ряду 3-метил-7-β-гидрокси-γ-фенокси-пропил-8-R-ксантина / И.Б. Самура, В.К. Лепехин, Н.И.Романенко и др.// Запорож. мед. журн.-2006.-№1.-С.129-132.

6. Dhar-Mascareno M. Hypoxia-reoxygenation induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells / M. Dhar-Mascareno, J.M. Sacramo // Free Radic. Biol. Med. – 2005.– Vol. 38, №10.– P.1548-1554.

7. Poole-Wilson P.A. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with CHF on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET / P.A. Poole-Wilson, K.Swedberg, L.Olsson // EHJ.– 2006.– Vol. 27, №2.– P.247-252.

8. Strol A.F. Carvediol: Beta-blockade and beyond / A.F. Strol, M. Gheorghide // Rev. Cardiovasc. Med.– 2004.– Vol. 5, № 1.– P. 118-127.

ВИСЦЕРАЛЬНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ И ТЕЧЕНИЕ ФЛОГОГЕННОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

Самура И.Б., Матвийчук Е.П., Романенко Н.И.
Национальный фармацевтический университет, г.Харьков

Воспалительный процесс является ведущим патогенетическим звеном в развитии многих заболеваний человека различного генеза. Фармакологическая коррекция воспаления нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) является ведущим звеном в проведении рациональной фармакотерапии ревматических заболеваний. В настоящее время ежедневно принимают НПВС пациенты возрастом старше 60 лет [2, 8].

В то время как неселективные НПВС таят угрозу развития язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, вследствие снижения синтеза гастропротекторных простагландинов, селективные блокаторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) несут угрозу развития тромботических осложнений, в том числе инфаркта миокарда [4, 7, 10].

В связи с побочными эффектами НПВС, ограничивающих их применение у большой группы пациентов, ведется поиск новых фармакологических веществ, обладающих противовоспалительными свойствами.

Перспективной является группа метилксантинов, которые играют важную роль в организме. Противовоспалительный эффект метилксантинов реализуется посредством модулирования синтеза ряда цитокинов: ингибированием экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов фактора некроза опухолей α (ФНО- α), интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), а также усилением экспрессии генов, ответственных за синтез противовоспалительных цитокинов интерлейкина-10 (IL-10) [5, 6, 9].

Результаты компьютерного прогноза свидетельствуют о высокой вероятности наличия у 7-алкил-8-алкиламиноксантинов противовоспалительных и анальгетических свойств.

На основании вышеизложенного, было проведено экспериментальное исследование противовоспалительной и анальгетической активностей с целью отбора наиболее эффективных веществ.

Материалы и методы. Анальгетическую активность 7,8-диалкиламиноксантинов (соед. 1-14) определяли на модели “уксусных корчей” [1] в опытах на белых крысах линии Вистар массой 160-170 г. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 1% водного раствора уксусной кислоты в дозе 1 мл на 100 г массы тела животного. Подсчет числа корчей проводили спустя 20 минут после внутрибрюшинного введения уксусной кислоты в течение 30 минут. Изучаемые вещества вводили внутривентрикулярно в виде 3-5% тонкодисперсной водной суспензии,

стабилизированной твином-80 в дозе 0,05 ЛД₅₀, с помощью специального металлического зонда, за 30 минут до введения уксусной кислоты. Уменьшение количества корчей у животных, по сравнению с контрольной группой, служило показателем анальгетической активности исследуемых веществ. Анальгетическую активность выражали в процентах снижения числа уксусных корчей в опытных животных по сравнению с контрольными группами.

Антиэкссудативный эффект 7,8-диалкиламиноксантинов (соед. 1-14) изучили на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением флогогена – каррагинина. опыты проведены на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 165-180 г. Исследуемые вещества

вводили в дозе 0,05 ЛД₅₀ внутривенно за 30 минут до введения флогогенного агента. Контрольным группам вводили воду. Через 30 минут под апоневроз задней лапки крысы вводили по 0,1 мл 1% водной суспензии каррагинина. С помощью онкометра измеряли объем до начала опыта и в момент максимального развития отека – через 4 часа. Антиэкссудативную активность определяли по степени уменьшения экспериментального отека у опытных по сравнению с контрольными животными и выражали в процентах. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак-натрия (ЕД₅₀=8 мг/кг) и анальгин (ЕД₅₀=50 мг/кг). Степень угнетения отека рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ угнетения} = \frac{U_k - U_0}{U_k} \cdot 100, \text{ где}$$

U_k и U_0 соответственно объем лапки в контроле и в опыте [1, 3].

Полученные данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения “Windows-2000”, электронных таблиц Excel и пакета математической обработки Mathcad-5.0.

Результаты и их обсуждение. Результаты полученных экспериментальных исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1. Анальгетическая активность замещенных 7,8-диалкиламиноксантинов

Соединение №	Доза мг/кг	Количество корчей M±m	Доверительный интервал при p=0,05	В % к контролю	Анальгетическая активность в %
1	18,1	57,9±4,6	46,6÷68,2	97,3	2,7
2	4,6	55,4±5,1	42,9÷67,9	93,1	6,9
3	14,5	53,5±3,9	43,9÷63,4	89,9	10,1
4	11,8	52,7±5,2	41,0÷65,4	88,5	11,5

Соединение №	Доза мг/кг	Количество корчей $M \pm m$	Доверительный интервал при $p=0,05$	В % к контролю	Анальгетическая активность в %
5	15,5	54,9±4,1	44,9÷64,9	90,7	9,3
6	19,6	50,3±6,4	34,6÷67,7	84,5	15,5
7	19,1	48,5±5,3	35,5÷61,5	81,5	18,5
Контроль	—	59,5±5,7	45,5÷73,4	100	—
8	22	42,6±3,1*	35,01÷50,20	69,16	30,8
9	26,3	40,6±4,1*	30,6÷50,6	65,91	34,1
10	16,5	41,4±3,9*	31,8÷50,9	67,21	32,8
11	22,6	35,5±3,2*	27,7÷43,3	57,63	42,4
12	20,8	52,4±6,1	37,5÷67,4	85,06	14,9
13	18,5	55,8±6,6	39,6÷72,0	90,58	9,4
14	33,6	57,2±7,2	39,6÷74,8	92,86	7,1
Метамизол натрия	50,0	28,7±4,6*	17,4÷40,0	52,28	47,7
Диклофенак-натрия	8,0	27,2±4,9*	15,2÷39,2	49,54	50,5
Мелоксикам	5,0	26,4±4,27*	15,9÷36,9	48,09	51,9
Контроль	—	61,6±4,2	51,4÷71,9	100	—

Примечание. « * » - достоверность различий с контролем $p < 0,05$.

Установлено, что в ряду 3-метил-7-алкил-8-пиперидиноаминоксантинов (1-7) соединения 6 и 7 у крыс уменьшают проявление рефлекторной реакции на химический раздражитель на 15,5% и 18,5%, а соединения 3 и 4 уменьшают количество корчей вызванных уксусной кислотой на 10,1% и 11,5%, соответственно. Наибольшей анальгетической активностью обладает соедин. 7, которое в 7-ом положении имеет β -окси- γ -(*n*-нитрофеноксипропильный радикал. Замена *n*-нитрофенилгидрокси-этильного (соед. 7), β -оксипропильный (соед. 6), β -окси- β -фенилэтильный (соед. 4), приводила к снижению анальгетической активности.

Большинство производных 3-метил-7-алкил-8-морфолиноксантинов (соед. 7–14) уменьшают проявление у животных рефлекторной реакции на химический раздражитель на 7,1-42,4%. Наибольшей анальгетической

активностью обладает соедин. 11 которое в 7-ом положении имеет β -гидрокси- γ -*n*-нитрофеноксипропильный радикал. Замена β -гидрокси- γ -*n*-нитрофен-оксипропильного (соед. 11) радикала на этильный (соед. 9), γ -хлорбенз-тенил-2 (соед. 10), β -гидроксиэтил-фенильный (соед. 8), β -гидрокси- γ -феноксипро-пильный (соед. 12), приводила к снижению анальгетической активности.

Введение в молекулу 7,8-дизамещенных 3-метилксантина в 7-ое положение *n*-нитробензилиденного (соед. 1), этильного (соед. 2), этоксикарбонилметильного (соед. 14) радикалов, а в 8-ом положение тиоэтильного (соед. 1), сульфгидрильного (соед. 2, 14) радикалов приводило к утрате анальгетических свойств.

Результаты изучения антиэкссудативной активности 7,8-диалкиламиноксантинов (1-14) представлены в табл. 2.

Таблица 2. Противовоспалительная активность замещенных 7,8-диалкиламиноксантинов

Соединение № №	Доза мг/кг Г	Прирост объема лапки в мл через 4 часа	Доверительный интервал при $p=0,05$	% к контролю	Противовоспалительная активность в %
1	18,1	0,58±0,11	0,31÷0,85	92,1	7,9
2	4,6	0,56±0,08	0,36÷0,76	88,9	11,1
3	14,5	0,55±0,12	0,26÷0,84	87,3	12,7
4	11,8	0,54±0,11	0,27÷0,81	85,7	14,3
5	15,5	0,61±0,13	0,29÷0,93	96,8	3,2
6	19,6	0,50±0,08	0,30÷0,70	79,4	20,6
7	19,1	0,46±0,09	0,24÷0,68	73,0	27,0
Контроль	—	0,63±0,05	0,36÷0,70	100	—
8	22	0,41±0,02 *	0,36÷0,46	62,1	38,9
9	26,3	0,43±0,03	0,36÷0,50	65,2	34,8

Соединение № №	Доза мг/кг Г	Прирост объема лапки в мл через 4 часа	Доверительный интервал при $p=0,05$	% к контролю	Противовоспалительная активность в %
10	16,5	0,48±0,09	0,26÷0,70	72,7	27,3
11	22,6	0,37±0,02 *	0,32÷0,42	56,1	43,9
12	20,8	0,51±0,09	0,29÷0,73	77,3	22,7
13	18,5	0,50±0,07	0,33÷0,67	75,8	24,2
14	33,6	0,58±0,11	0,31÷0,85	87,9	12,1
Ацетилсалициловая кислота	5 0,0	0,32±0,02*	0,27÷0,37	48,5	51,5
Диклофенак-натрия	8 ,0	0,34±0,02*	0,29÷0,39	51,5	48,5
Мелоксикам	2 ,0	0,31±0,02*	0,26÷0,36	47,0	53,0
Контроль	—	0,66±0,04	0,56÷0,76	100	—

Примечание. « * » - достоверность различий с контролем $p < 0,05$.

Умеренную противовоспалительную активность оказывают большинство 3-метил-7-алкил-8-пиперидиноаминоксантинов (соед. 1-7), которые уменьшают развитие экспериментального отека на 7,9% – 27%. Наибольшее противовоспалительное действие оказывает соединение 7, которое в дозе 19,1 мг/кг уменьшает развитие формалинового отека лапки крыс на 27%. Замена β -окси- γ -(*n*-нитрофеноксипропильного (соед. 7) радикала на β -оксипропильный (соед. 6), бензильный (соед. 4), *n*-нитрофенилгидроксиэтильный (соед. 3), β -оксипропильный (соед. 2) заместители приводит к уменьшению антиэкссудативной активности данных соединений. Введение в 7-е положение молекулы, пентильного (соед. 5), гексильного (соед. 1), заместителей способствует уменьшению

противовоспалительных свойств.

Большинство 3-метил-7-алкил-8-морфолиноксантинов (соед. 8-14) оказывают антиэкссудативное действие. Наибольшее противовоспалительное действие оказывает соединение 11, которое в дозе 22,6 мг/кг уменьшает развитие формалинового отека лапки крыс на 43,9%. Замена β,γ -диоксипро-пильного (соед. 11), радикала на γ -хлорбензтенильный-2 (соед. 8), β -гидроксиэтильный (соед. 9), β -гидроксиэтилфенильный (соед. 10), β -гидрокси- γ -*n*-нитрофенкси-этильного (соед. 13), приводит к уменьшению антиэкссудативной активности.

Выводы

1. Наибольший анальгетический эффект (43,9%) проявило соединение 5 – 7-этоксикарбонилметил-8-оксиметил-3-метилксантина, которое вызывало уменьшение раздражающего действия уксусной кислоты.

2. Соединение 8 – 7-пропил-8-этоксикарбонилметилтио-3-метилксантина уменьшает экспериментальный отек лапки у крыс на 38,9%.

Литература

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В.Стефанова. К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. – М.: РИА «Новая волна», 2008. – 1206 с.
3. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. –М.: Медицина, 2000. –352 с.
4. Basic and Clinical Pharmacology, 9/e, edited by Katzung B.G.- International edition, San-Francisco, California: The McGraw-Hill Companies. 2004.- 1227P.
5. Brunton, L.L., Lazo, J.S., Parker, K.L. The Pharmacological Basis of Therapeutics// Goodman & Gilman's, 11th ed.-2006.- McGraw Hill, New York, P.727–733.
6. Inflammatory response to acute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery/ Takaoka Minoru, Uemura Shiro, Kawata Hiroyuki et al // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol.-2006.-№ 9(26)-P360-365.
7. Oxidative stress mediates drug-induced hepatotoxicity in rats: a possible role of DNA fragmentation/ Amin Amr, Hamza Alaa A.// Toxicology.- 2005.- 208.- № 3.- С. 367-375.-
8. Physicians' Desk Reference / Thomson PDR.-60th ed.- Montvale, New Jersey, 2006.-1854 p.
9. Symptomatic uses of caffeine in patients with cancer/ Gonzalez Gilbert R., Manfredi Paolo L.// J. Palliative Care.- 2003.- 19, № 1.- P. 63-65.

10. Tripathi K.D. Essentials of medical pharmacology.-5/e.: Jaypee Brothers Medical publishers (P) LTD, New Delhi.-2004.-875 p.

РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ КАК МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Самура Т.А., Березин А.Е.

Запорожский государственный медицинский университет

Инфаркт миокарда (ИМ) является одной из самых актуальных проблем современной медицины, так как занимает одно из первых мест по частоте заболеваемости и уровню смертности во всем мире. Он может встречаться во всех возрастных группах. Но наиболее часто у людей пожилого возраста [10].

Частота возникновения инфаркта миокарда увеличивается, что, вероятно, связано увеличением факторов риска кардиоваскулярных заболеваний (изменением образа жизни, питания и др.).

Инфаркт миокарда может сопровождаться сердечной недостаточностью и другими осложнениями, связанными с размерами зоны инфаркта [20]. Инфаркт с большой зоной повреждения индуцирует выраженное морфологические, гистологические и молекулярные изменения как в зоне инфаркта, так и за его пределами. Эти изменения определяют как процессы ремоделирования миокарда. Степень ремоделирования миокарда тесно связана со смертностью, с возникновением аритмий, сердечной недостаточности [33]. Ремоделирования миокарда включает изменения в кардиомиоците и экстрацеллюлярном матриксе. Экстрацеллюлярный матрикс включает большое количество структурных протеинов (коллаген, протеогликаны, глюкозаминогликаны), играющих роль резервуаров для биологически активных молекул. Так как миокардиальный коллаген поддерживает структурную целостность прилегающих кардиомиоцитов с возможностью их укорочения, изменения экстрацеллюлярного матрикса ведут к изменению нормальной структуры и функции миокарда.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются протеолитическими ферментами, которые были идентифицированы в миокарде. Считают, что матриксные металлопротеиназы тесно связаны с изменениями экстрацеллюлярного матрикса и ремоделирования миокарда.

За последние десятилетия в экспериментальных и клинических исследованиях доказана важная роль металлопротеиназ в изменении размеров левого желудочка, ремоделировании миокарда и смертности у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Матриксные металлопротеиназы являются семейством протеиназ, включающих более чем 25 ферментов. Установлено, что физиологическая роль ММП может зависеть не только от вида ткани, но и определяться уровнем локальной экспрессии конституциональной и индуцибельной форм этих энзимов. Филогенетически, активность конституциональных форм ММП наиболее высока в течение всего периода эмбриогенеза, а затем после рождения ребенка прогрессивно снижается и остается достаточно низкой на протяжении всей жизни. Экспрессия индуцибельных ММП ассоциируется чаще всего с опухолевым ростом, травмами, различными воспалительными процессами, требующими модификации внеклеточного матрикса, биологическая роль которого сводится к обеспечению локализации участка поражения [3]. ММП модулируют деградацию компонентов внеклеточного матрикса посредством связывания со специфическими рецепторами, экспрессия которых, в свою очередь, опосредуется уровнем ряда провоспалительных цитокинов, нейропептидов, интегринов, факторов роста и индукторов апоптоза [3, 27, 28, 32].

Все металлопротеиназы обладают следующими свойствами: разрушают компоненты экстрацеллюлярного матрикса; практически все из них секретируются в неактивной форме и нуждаются в активации их протеолитических свойств (за исключением ММП -11, которая высвобождается в экстрацеллюлярный матрикс в активной форме); содержат цинк на активном участке молекулы; нуждаются в кальции для стабилизации молекулы; функционируют при нейтральной pH; угнетаются специфическими тканевыми ингибиторами ММП [3]. Традиционно, в зависимости от особенностей структуры основного домена и превалирующего эффекта все ММП распределяются на четыре группы: коллагеназы, желатиназы, стромелизин и мембран-ассоциированные ММП.

Коллагеназы включают ММП-1 (интерстициальная коллагеназа), ММП -8 (нейтрофильная коллагеназа), ММП-13 (коллагеназа III). Все коллагеназы могут разрезать фибрилльные коллагены типа I, II, III.

Желатиназы включают ММП-2 ММП-9, которые обладают свойствами разрушать желатины, а также коллаген типа IV.

Стромелизины (ММП-3, ММП-10, ММП-11) активны в отношении широкого спектра экстрацеллюлярного матрикса: протеогликаны, ламинины, фибронектин, витронектин и некоторые типы коллагена.

Мембран-ассоциированные ММП разрушают некоторые компоненты экстрацеллюлярного матрикса и могут активировать другие ММП. Мембран-ассоциированные ММП связаны с клеточной мембраной посредством трансмембранного участка с коротким цитоплазматическим хвостом, также с помощью

гликозилфосфатидилинозитола. Мембран-ассоциированные ММП обладают различными протеолитическими свойствами и имеют несколько биологических функций: локальная деградация экстрацеллюлярного матрикса, активация других ММП, влияние на другие биологически активные сигнальные молекулы [24].

В последнее время появились данные о том, что специфичность субстрата металлопротеиназ не является абсолютной. Например, желатиназа, которая разрушает желатин (денатурирует коллаген), может участвовать в метаболизме фибриллярного коллагена. Эти данные показали, что желатиназа является важным ферментом при инфаркте миокарда, так как может инициировать и поддерживать деградацию фибриллярного коллагена. Все клетки миокарда как в состоянии покоя (кардиомиоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки), так и в ответ на воспаление (макрофаги и нейтрофилы) могут выделять один или несколько типов металлопротеиназ [15].

Кроме действия на экстрацеллюлярный матрикс, ММП также обладают множеством эффектов в отношении кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток. Было продемонстрировано, что ММП-2 способствует апоптозу при стимуляции β -адренорецепторов кардиомиоцитов желудочков взрослых крыс [18,19]. На модели хронической сердечной недостаточности [22] продемонстрирована роль ММП-9 в апоптозе эндотелиальных клеток и нарушении связи между кардиомиоцитами и эндотелиальными клетками.

Регулирование активности металлопротеиназ может происходить на трёх уровнях: транскрипция, активация проэнзимов и эндогенное ингибирование. Экспрессия металлопротеиназ варьирует в зависимости от физиологических и патологических состояний. Уровень экспрессии металлопротеиназ в основном является низким у большинства взрослых людей. Синтез матричных металлопротеиназ могут стимулировать провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ) -1, ИЛ-6, трансформирующий фактор роста- β , фактор некроза опухолей- α , эпидермальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста [17].

Кроме того синтез металлопротеиназ может стимулироваться мембранным протеином, так называемым индуктором металлопротеиназ экстрацеллюлярного матрикса [25].

Сразу после инфаркта миокарда наблюдается изменения кардиомиоцитов и интерстициальной ткани, с помощью светового микроскопа было показано, что длительная ишемия может вызвать вакуолизацию миокардиоцитов (миоцитолиз) [14]. Показано что при инфаркте миокарда наблюдается дисбаланс между матриксными металлопротеиназами и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ [16,21,35].

Активность металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ широко изучались в экспериментальных и клинических исследованиях Herzog E с савт. [11] впервые продемонстрировали увеличение ММП-1 и ММП-2 как в зоне инфаркта, так и за её пределами через час после наложения лигатуры на коронарные артерии, ММП-9 увеличивалась в зоне инфаркта через 2 часа после инфаркта миокарда. Cleutjens JP с савт. [6] продемонстрировали начало повышения содержания ММП-1 на второй день после инфаркта миокарда, индуцированного в сердце крысы, с пиком содержания ММП-1 на 7-й день. Также были выявлены повышение содержания ММП-2, ММП-9. Было продемонстрировано увеличение содержания матричной РНК тканевого ингибитора металлопротеиназы в зоне инфаркта через 6 часов после начала инфаркта миокарда, достигавшего максимума на 2-й день, после чего медленно снижавшегося. Chen J с савт. [5] доложили об увеличении ММП-1, ММП-9 в зоне инфаркта у мышей через 2-4 дней после инфаркта миокарда. ММП-9 увеличивался на 4-й день после инфаркта миокарда в зонах отдалённых от инфаркта, причём в зоне инфаркта наблюдали более низкое содержание фермента. ММП-2 увеличивался на 1-й недели после инфаркта миокарда, достигал максимума на 2-3-й недели в зоне инфаркта, он также регистрировался в более низких концентрациях в прилегающих тканях [5]. В этом исследовании было показано, что ММП-9, содержание которого увеличивалось в миокарде, синтезировался лейкоцитами. Wilson E.M. с савт. [34] показали региональную и типовую специфичность изменений ММП после перенесенного инфаркта миокарда. Например, содержание ММП-1, ММП-9 в прилегающей зоне не изменялся, в то время как в переходной зоне наблюдали существенное снижение концентрации ферментов, а в зоне инфаркта, с помощью доступных методов выявить содержание ферментов не удалось.

В тоже время содержание ММП-13, ММП-8, ММП-14 существенно увеличилось в переходной зоне и зоне инфаркта по сравнению с прилегающими зонами. Содержание тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы (ТИММП) существенно снижалось после инфаркта миокарда в переходной зоне, а в зоне инфаркта снижалось до уровня, определить который не представлялось возможным. Было продемонстрировано, что увеличение уровня ММП-14 и ТИММП-4 коррелирует с распространенностью ремоделирования левого желудочка [34]. В клинических исследованиях ИМ были существенные различия в характеристике пациентов, в виде вмешательства, во времени и методе определения ММП, что объясняет различия в полученных результатах. У пациентов с ИМ, используя

иммуноферментный метод, не позволяющий различить активное ММП-2 и неактивные проэнзимы, содержание ММП-2 в плазме крови было увеличено в 2 раза и сохранялось на том же уровне до 7-го дня.

По отношению к уровню ММП-9 пациенты разделились на две группы, у части пациентов с ИМ выявили существенное увеличение уровня ММП-9 (в 2 раза по сравнению с контрольной группой) в первый день, высокий уровень ферментов сохранялся в течении 3 дней после чего постепенно снижался. У другой части пациентов уровень ММП-9 в первый день ИМ существенно не отличался от контрольной группы, после чего постепенно увеличился с пиком на 3-й день с последующим постепенным снижением [13]. Не было выявлено различий в клинической характеристике пациентов обеих групп. В другом исследовании пациенты с ИМ с элевацией сегмента ST, большинство из которых получает тромболитическую терапию пик ММП-9 фиксировали на 1-й и 4-й день со снижением на 2-й день [26].

У пациентов с ИМ которые успешно прошли реперфузионную терапию с ангиопластикой, ММП-1 был ниже контрольного уровня в первые четыре дня, после чего увеличивался до пиковой концентрации на 14-й день, затем снижался до контрольных значений. Содержание ТИММП-1 в плазме крови было существенно ниже контрольного уровня при поступлении после чего постепенно увеличивался и достигал максимальных значений на 14-й день [12].

У пациентов с острым коронарным синдромом и прошедших коронароангиографию уровень ММП измерялся и сравнивался с подтверждённым и неподтверждённым ИМ. Уровень ММП-1 существенно увеличивался у больных с подтверждённым ИМ во время пребывания в стационаре [8]. Уровень ММП-2 у пациентов с ИМ был выше по сравнению с пациентами без ИМ. Уровень ММП-9 у пациентов с ИМ был ниже по сравнению с пациентами без ИМ. В последнее время используя зимографию для измерения активности ММП Wagner DR с савт. [31] продемонстрировали что, у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST содержание ММП-9 во время чрезкожной коронароангиопластики был выше по сравнению с контрольной группой в то время как различий ММП-2 выявлено не было.

Уровень ММП может существенно увеличиться вследствие кардиального вмешательства, такого как имплантации стента или баллонной ангиопластики. Увеличение уровня ММП было больше после имплантации стента по сравнению с другими кардиальными вмешательствами. Было выявлено увеличение уровня ММП-2, ММП-9 после имплантации стента и баллонной ангиопластики [9]. У пациентов прошедших чрезкожную реваскуляризацию уровень ММП-9 после реваскуляризации был выше по сравнению с пациентами после

ангиографии без ангиопластики [8]. Уровень ММП-1 увеличился через 24 часа после коронарной ангиопластики. После кардиальных вмешательств также наблюдались транзиторное увеличение ТИММП-1 и ТИММП-2, хотя различий между баллонной ангиопластики и имплантации стента выявлено было. С другой стороны, благоприятное влияние ингибиторов АПФ и статинов в отношении ограничения постинфарктного ремоделирования миокарда тесно ассоциируется с их способностью супрессировать активность ММП [23, 29].

Таким образом, система ММП привлекают большое внимание исследователей именно возможностью точной оценки локальной активности пролиферативных систем при помощи мониторинга плазменной концентрации различных изоформ ММП. Необходимо отметить, что среди достаточно большого объема факторов, опосредующих реализацию процессов кардиального ремоделирования у больных после перенесенного ИМ, наиболее реальным кандидатом для оценки индивидуального риска возникновения неблагоприятных морфо-функциональных изменений миокарда являются ММП.

Литература

1. Aimes RT, Quigley JP. Matrix metalloproteinase-2 is an interstitial collagenase. Inhibitor-free enzyme catalyzes the cleavage of collagen fibrils and soluble native type I collagen generating the specific 3/4- and 1/4-length fragments. *J Biol Chem.* 1995;270:5872–6.
2. Baker AH, Edwards DR, Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: Biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci.* 2002;115:3719–27.
3. Bornstein P., Sage E.H. Matricellular proteins: extracellular modulators of cell function. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 2002; 14: 608-616.
4. Cao J, Drews M, Lee HM, Conner C, Bahou WF, Zucker S. The propeptide domain of membrane type 1 matrix metalloproteinase is required for binding of tissue inhibitor of metalloproteinases and for activation of progelatinase A. *J Biol Chem.* 1998;273:34745–52.
5. Chen J, Tung CH, Allport JR, Chen S, Weissleder R, Huang PL. Near-infrared fluorescent imaging of matrix metalloproteinase activity after myocardial infarction. *Circulation.* 2005;111:1800–5.
6. Cleutjens JP, Kandala JC, Guarda E, Guntaka RV, Weber KT. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 1995;27:1281–92.
7. Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, Daemen MJ. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: A new approach to prevent heart failure? *Circ Res.* 2001;89:201–10.
8. Eckart RE, Uyehara CF, Shry EA, Furgerson JL, Krasuski RA. Matrix

- metalloproteinases in patients with myocardial infarction and percutaneous revascularization. *J Interv Cardiol.* 2004;17:27–31.
9. Feldman LJ, Mazighi M, Scheuble A, et al. Differential expression of matrix metalloproteinases after stent implantation and balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit. *Circulation.* 2001;103:3117–22.
 10. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685–95.
 11. Herzog E, Gu AG, Kohmoto T, Burkhoff D, Hochman JS. Early activation of metalloproteinases after experimental myocardial infarction occurs in infarct and non-infarct zones. *Cardiovasc Pathol.* 1998;7:307–12.
 12. Hirohata S, Kusachi S, Murakami M, et al. Time dependent alterations of serum matrix metalloproteinase-1 and metalloproteinase-1 tissue inhibitor after successful reperfusion of acute myocardial infarction. *Heart.* 1997;78:278–84.
 13. Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:368–72.
 14. Kloner RA, Ellis SG, Lange R, Braunwald E. Studies of experimental coronary artery reperfusion. Effects on infarct size, myocardial function, biochemistry, ultrastructure and microvascular damage. *Circulation.* 1983;68:I8–15.
 15. Lindsey ML. MMP induction and inhibition in myocardial infarction. *Heart Fail Rev.* 2004;9:7–19.
 16. Matsumura S, Iwanaga S, Mochizuki S, Okamoto H, Ogawa S, Okada Y. Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. *J Clin Invest.* 2005;115:599–609.
 17. Mauviel A. Cytokine regulation of metalloproteinase gene expression. *J Cell Biochem.* 1993;53:288–95.
 18. Menon B, Singh M, Singh K. Matrix metalloproteinases mediate beta-adrenergic receptor-stimulated apoptosis in adult rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005;289:C168–76.
 19. Menon B, Singh M, Ross RS, et al. Beta-adrenergic receptor-stimulated apoptosis in adult cardiac myocytes involves MMP-2-mediated disruption of beta1 integrin signaling and mitochondrial pathway. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006;290:C254–61.
 20. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: A corollary to infarct expansion. *Circulation.* 1986;74:693–702.
 21. Mukherjee R, Brinsa TA, Dowdy KB, et al. Myocardial infarct

- expansion and matrix metalloproteinase inhibition. *Circulation*. 2003;107:618–25.
22. Ovechkin AV, Tyagi N, Rodriguez WE, Hayden MR, Moshal KS, Tyagi SC. Role of matrix metalloproteinase-9 in endothelial apoptosis in chronic heart failure in mice. *J Appl Physiol*. 2005;99:2398–405.
 23. Papadopoulos D.P., Economou E.V., Makris T.K. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on collagenolytic enzyme activity in patients with acute myocardial infarction. *Drugs Exp. Clin. Res*. 2004; 30: 55–65.
 24. Rajavashisth TB, Xu XP, Jovinge S, et al. Membrane type 1 matrix metalloproteinase expression in human atherosclerotic plaques: Evidence for activation by proinflammatory mediators. *Circulation*. 1999;99:3103–9.
 25. Schmidt R, Bultmann A, Ungerer M, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer regulates matrix metalloproteinase activity in cardiovascular cells: Implications in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113:834–41.
 26. Squire IB, Evans J, Ng LL, Loftus IM, Thompson MM. Plasma MMP-9 and MMP-2 following acute myocardial infarction in man: Correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction. *J Card Fail*. 2004;10:328–33.
 27. Sinha S., Eddington H., Kalra P.A. Vascular calcification: lessons from scientific models. *J. Ren. Care*. 2009; 35 Suppl 1: 51-56.
 28. Sussman M.A., McCulloch A., Borg T.K. Dance Band on the Titanic: Biomechanical Signaling in Cardiac Hypertrophy. *Circ. Res.*, 2002; 91(10): 888 - 898.
 29. Tziakas D.N., Chalikias G.K., Parissis J.T. et al. Serum profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in patients with acute coronary syndromes. The effects of short-term atorvastatin administration. *Int. J. Cardiol*. 2004; 94: 269–277.
 30. Vargas SO, Sampson BA, Schoen FJ. Pathologic detection of early myocardial infarction: A critical review of the evolution and usefulness of modern techniques. *Mod Pathol*. 1999;12:635–45.
 31. Wagner DR, Delagardelle C, Ernens I, Rouy D, Vaillant M, Beissel J. Matrix metalloproteinase-9 is a marker of heart failure after acute myocardial infarction. *J Card Fail*. 2006;12:66–72.
 32. Wang B.-W., Chang H., Kuan P., Shyu K.-G. Angiotensin II activates myostatin expression in cultured rat neonatal cardiomyocytes via p38 MAP kinase and myocyte enhance factor 2 pathway *J. Endocrinol.*, 2008; 197(1): 85-93.
 33. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM,

Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. 1987;76:44–51.

34. Wilson EM, Moainie SL, Baskin JM, et al. Region- and type-specific induction of matrix metalloproteinases in post-myocardial infarction remodeling. *Circulation*. 2003;107:2857–63.
35. Zhang P, Yang YJ, Chen X, et al. Effects of doxycycline on the expression of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of MMP in myocardium after acute myocardial infarction: An animal experiment with rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2004;84:1288–93.

СУЧАСНЕ ВИКОРИСТАННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ СУБЛІМАЦІЙНОЇ СУШКИ ДЛЯ ОТРИМАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Соколова Л.В., Барна О.М.

Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського

Вступ. Сублімаційне сушіння (ліофілізація) при виготовленні фармацевтичних препаратів успішно використовується протягом багатьох років. Однак, як і будь-яка технологія, ліофілізація продовжує розвиватися, чому присвячено багато сучасних наукових досліджень, зокрема отриманню субліматів із рослинної сировини [1-13]. Процес ліофілізації (швидке зневоднення клітин при високому тиску) – практично єдиний спосіб для збереження всіх цінних поживних властивостей кліткового рослинного матеріалу. Мета роботи – узагальнити літературні і експериментальні дані щодо сучасного стану використання сублімаційної сушки для отримання лікарських препаратів.

Основна частина. Можливість переходу льоду в пару, без переходу в рідку фазу, який витікає із закону фазових станів, був відкритий Гіббсом у 1873 році, але своє застосування отримав набагато пізніше. Лише в 1906 р. Бордас д'Ансорвал, а потім в 1909 р. Шакел та інші, почали використовувати цей метод для сушки біологічних матеріалів. Але, у зв'язку з недостатнім рівнем розвитку вакуумної і холодильної техніки, а також теплофізики, промислове використання цього методу відбулося набагато пізніше.

Перша промислова установка для сушки була створена в Кембріджі в 1946 р., а перша монографія, яка присвячена сублімаційній сушці, була видана в 1949 р. Флосдорфом, де систематизувалися опубліковані матеріали і приводилися експериментальні дані. Першими матеріалами, які піддавалися сублімаційній сушці були біологічні матеріали і рідини - кров, лімфа, мікробні культури, сироватки, вакцини та інші. В 1946 р. було засновано виробництво першого антибіотику - пеніциліну в промислових умовах. Широке застосування спосіб отримав при лабораторних гістологічних дослідженнях і в електронній мікроскопії. Сучасність диктує підвищені вимоги до лікарських засобів, зокрема із рослинної сировини, - відповідності їх виготовлення згідно з вимогами GMP, їх стандартизації, забезпечення високої стабільності і відповідної мікробіологічної чистоти.

Дослідження провідних науковців із Франції, Німеччини, Перу, Болгарії, Росії, Америки доводять високу ефективність сублімаційних порошоків рослин в медичній і фармацевтичній практиці, крім того,

вивчаються різні технологічні і фізичні методи впливу на оптимізацію процесів ліофілізації.

Так, починаючи з 2007 року, на російський фармацевтичний ринок вийшла нова марка професійної косметики "ВЗ" (Франція) на основі ліофілізату клітин рослин. Безпосередньо перед використанням ліофілізати розводять водою, клітини рослин регідруються і суміш перетворюється в потужну регенеруючу шкіру субстанцію. Використання сублі-мації надало науковцям французької фірми "ВЗ" можливість зберігати чисті активні компоненти без консервантів.

Дослідження д-ра Антоніо Руа Бернардіно де Алмейда (Escola Superior de Biotecnologia, Католицький Університет Portuguesa, Порто, Португалія, 2000 р.) присвячені дослідженню ліофілізованих екстрактів *Synara cardunculus* (Артишок іспанський).

Дослідження Брайана Букура і Тімоті Сміта (США, BVL Laboratories Inc., 2008 р., PharmaManufacturing.com) присвячені вимірюванню вологості і ступеню заморожування методами мікроскопії і диференціальної скануючої калориметрії, які надають інформацію про теплові події і умови, які будуть в кінцевому підсумку впливати на ліофілізацію рослинного матеріалу.

Науковці компанії Boehringer Ingelheim (Німеччина) понад ста років займаються розробкою біотехнологій, зокрема проблемам сублімаційного сушіння рослинного матеріалу та їх водних витягів. На сьогодні компанія використовує понад 20 ліофілізаторів з потужними виробничими площами. Всі ліофілізатори контролюються комп'ютерними програмами для підвищення інтенсивності і скорочення циклу сушки (2008 р., Німеччина, матеріали компанії Boehringer Ingelheim).

У Перу створена окрема фармацевтична компанія з ліофілізації суто лікарських рослин для фармацевтичного використання. Потужність виробництва 20000 флаконів по 10 мл на добу, площа близько 175 200 квадратних футів на ліофілізацію. (По матеріалам компанії ENG. RICARDO Дельгадо, FARMACEUTICA GLOBAL SA Calle Маріан Odicio 490, Мірафлорес, Ліма 18, Перу, Південна Америка).

Аналогічні дослідження з вивчення процесів ліофілізації рослинних об'єктів проводять науковці Болгарії, Японії, Швейцарії.

На сучасному етапі застосування сублімації виходить за межі початкової мети – збереження препаратів крові, мікробних культур, вакцин тощо. Сублімаційну сушку тепер часто використовують як проміжну стадію при виробництві соків, антибіотиків, ферментів, лікарських субстанцій, альбумінів, хімічно чистих речовин. Саме за допомогою сублімаційної сушки отримують стабільні препарати різних штамів лактобактерій, гормонів тощо, зустрічаються дані про

отримання ліофілізований гелів різних лікарських препаратів [1,2,5].

Вченими проводяться широкомасштабні дослідження по впливу ліофілізації на фізичну, хімічну і механічну стабільність сублімованих лікарських препаратів. Досить перспективним вважається метод отримання порошків методом розпилюючої сублімаційної сушки, також проводяться дослідження нанокристалів, які отримані методом ліофілізаційної сушки [1,2].

Не залишаються осторонь і провідні українські і російські науковці, які досліджують різні аспекти сублімаційної сушки і нові ліофілізовані препарати.

Так, науковці Івано-Франківського національного медичного університету проводили дослідження ліофілізату витяжки гадючника шестипелюсткового як інгібітора ліполізу при гострому панкреатиті. Введення ліофілізату гадючника шестипелюсткового сприяло зниженню активності ліполітичних ферментів сироватки крові і було ефективним у боротьбі з панкреатогенною токсемією. Встановлено, що при сумісному використанні ліофілізату і контрикалу значно зменшувався запальний процес у підшлунковій залозі, що може бути використано для попередження розвитку панкреонекрозу [6].

Дослідження водних і спиртових ліофілізатів із коренів і кореневища валеріани проводили науковці Ярославської медичної академії, Національного фармацевтичного університету, Державного науково-дослідного центру лікарських засобів. Була опрацьована технологія отримання субліматів валеріани, вивчено їх хімічний склад методами ТШХ і ВЕРХ, досліджено гепатозахисні властивості при експериментальній гострій жировій дистрофії печінки. Встановлено, що субстанція із гідроксикоричних кислот, які містяться в ліофілізаті, є перспективною для створення перепарату з гепатозахисною активністю, особливо при порушенні глікогенутворювальної функції печінки та вираженому холестази.

На базі науково-медичної фірми «Медіфарм» (Росія) отримано ліофілізований екстракт із висушеної трави стевії з високим вмістом цукрозамінника (до 12 %). Результати фотоколориметричного і хроматографічного дослідження показують, що ліофілізований екстракт листків стевії можна розглядати як багате джерело хлорогенової кислоти, яка проявляє гіпоглікемічну дію і містить велику кількість вільних амінокислот.

Питанням технології та вивчення фармакологічної активності ліофілізованого препарату меду «Меліну» та таблеток на його основі присвячені роботи науковців Національного фармацевтичного університету (м. Харків).

Науковцями Донецького медичного університету у співпраці з

іншими науковими центрами було отримано і досліджено ліофілізований водний екстракт із кори перуанської ліани. В ході проведеного експерименту встановлено широкий спектр фармакологічної дії, а саме протипухлинну, протизапальну, противірусну та інші дії. На основі отриманого ліофілізату розроблено таблетки «Манакс» .

На базі Науково-дослідного інституту біомедичної хімії РАМН у співпраці із співробітниками ЗАТ «Біофіт» ЛТД одержано і досліджено кріопорошок листків аронії чорноплідної з подальшою його екстракцією. Отриманий екстракт листків аронії чорноплідної має антиоксидантну активність і проявляє інгібувальну дію на всі етапи перекисного окиснення ліпідів в тканинах печінки. При подальшій роботі співробітниками компанії «Біофіт» одержано кріопорошки із ряду овочево-плодових культур, а саме буряка, шипшини, м'яти, агрусу, вівса, земляної груші, малини, чорної смородини, вишні [13].

В інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України окрім досліджень біологічних тест-систем, впродовж 19 років використовують кріоконсервованні клітки пуповидної крові (містять стовбурові клітини, які здатні до диференціювання в організмі реципієнта) для корекції порушень білкового і ліпідного обміну, поліпшення згортаючих систем крові. В інституті існують давні традиції використання різних інших типів кліток — фетальних, периферичній крові, кісткового мозку — з лікувально-профілактичною метою. Технології кріоконсервації і реконсервації можна використовувати при лікуванні атеросклерозу, перитоніту, панкреонекрозу. Клітинна трансплантація підвищує виживання серед пацієнтів з поліорганною дисфункцією внаслідок множинних травм, оскільки стимулює відновлення діяльності серцево-судинної системи, нирок, печінки, периферичної і центральної нервової системи [5,12,13].

Результатом спільної роботи Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України і ЗАТ «Інститут кріогенних технологій» стало створення об'єднаного виробничого комплексу для комбінованої кріогенної переробки рослинної (троянди, ромашка, лаванда) і тваринної сировини (плаценти). Потужність виробничого комплексу — 200 тонн сировини на рік. Завдяки спільній співпраці створено декілька розробок: вода кріосублімаційна лаванди, троянди і ромашки, які отримані методом комбінованої кріогенної переробки свіжої квіткової ефіроолійної сировини — це унікальні і високоякісні суміші міжклітинної і внутрішньоклітинної рідин рослин. При даному методі переробки вдається повністю зберегти складний ароматичний спектр рослин і отримати внутрішньоклітинну і міжклітинну рідини рослини (ліпофільні фракції) [9,13].

Співробітниками ТДМУ сумісно із науковцями із НФаУ проводяться дослідження із розробки складу, технології, кристалографічного, технологічного, фізико-хімічного і фармакологічного дослідження нових перспективних фітосубстанцій із кавуна, артишок і аронії. Експериментально встановлено високу стабільність і фармакологічну активність розроблених рослинних сублімованих субстанцій [10, 11].

Враховуючи вищенаведене, сублімаційна сушка є перспективним методом отримання нових субстанцій, особливо із рослин і створення на їх основі нових препаратів.

Висновок. Результати досліджень закордонних і вітчизняних вчених свідчать, що використання методу сублімаційної сушки дозволяє отримати стерильні продукти із стабільним кількісним і якісним складом діючих речовин, що є дуже важливим при створенні нових високоефективних препаратів на основі лікарської сировини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Blacher S. Freeze-dried resorcinol-formaldehyde gels / S. Blacher, B. Mathieu, R. Pirard [et all] // *Journal of Non-Crystalline Solids*. – 1997. – № 2–3 (212). – P. 250–261.
2. Hui Lu Preparation and mechanical properties of dense polycrystalline hydroxyapatite through freeze-drying / Hui Lu, Zhe Qu, Yanchun Zhou // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. – 1998. – № 10 (9) – P. 583–587.
3. Liapis A.I. A mathematical model for the spray freeze drying process: the drying of frozen particles in trays and in vials on trays / A.I. Liapis, R. Bruttini // *International Journal of Heat and Mass Transfer*. – 2009. – № 1–2 (52). – P. 100–111.
4. Mauludin R. Development of an oral rutin nanocrystal formulation / R. Mauludin, R.H. Müller, C.M. Keck // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2009. – № 1–2 (370). – P. 202–209.
5. Salnikova M.S. Stability of lyophilized human growth hormone / M.S. Salnikova, C.R. Middaugh, J.H. Rytting // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2008. – № 1–2 (358). – P. 108–113.
6. Василюк М.Д. Застосування ліофілізату витяжки гадючника шестипелюсткового як інгібітора ліполізу при гострому панкреатиті / М.Д. Василюк, Л.А. Курташ, В.І. Гудивок // *Фармацевтичний журнал*. – 1995 – № 4. – С. 56–57.
6. Клочкова Т.И. Исследование по оптимизации производства и стандартизации лиофилизированных препаратов на примере противоопухолевых лекарственных средств: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. фарм наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / Т.И. Клочкова – М., 2005. – С. 48.

7. Лю Флок Л. Основные принципы лиофилизации // Доклад фирмы «Usifroid». 1999 – С. 33
8. Нежута А.А. Разработка научно-обоснованных режимов сушки биопрепаратов / А.А. Нежута // Биотехнология. – 2001. – № 6. – С. 59-67.
9. Пат. 43236 А Україна, А 61 К 36/00. Спосіб отримання фітосубстанції на основі аронії чорноплідної / Барна О.М., Соколова Л.В. - № 02081; заяв. 10.03.09; опубл. 10.08.2009., Бюл. № 15. – 4 с.
10. Пат. 46453 А Україна, А 61 К 36/00. Спосіб отримання фітосубстанції на основі кавуна звичайного/ Соколова Л.В., Горобець С.В., Вовчук О.О., Тихонова С.О., Скрипник-Тихонов Р.І., Шаповал О.М., Лукієнко О.В. - № и 2009 06117; заяв. 15.06.09; опубл. 25.12.2009., Бюл. № 24. – 4 с.
11. Томашевская Н.В. Технологические возможности сублимационной сушки фармацевтических препаратов / Н.В. Томашевская, Н.А. Оборотова // Фармация. – 2007. – № 2. – С. 25–26.
12. Фармацевтические и медицинские биотехнологии в Украине. По итогам научно-практической конференции // Журнал аптека. – 2006. – № 565 (44). – <http://www.apteka.ua/article/3945>
13. Эрнесто Ренци Новые разработки в технологии лиофилизации / Ренци Эрнесто // Материалы научно-технической конференции. Компания «ВОС Edwards Pharmaceutical Systems» (Тоновада, США). – М. – 2005. – С. 58–63.

ВПЛИВ ПЕСАРІВ «МЕЛАНІЗОЛ», «КЛІМЕДЕКС» ТА «ФІТОВАГІН» НА СТАН СИСТЕМИ ПОЛ-АОС ЩУРІВ-САМИЦЬ НА ТЛІ «МЕХАНІЧНОГО» ВАГІНІТУ

Степанова К.О., Должикова О.В., Малоштан Л.М.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Запальні процеси статевих органів у жінок являють собою розповсюджену патологію, частота якої не має тенденції до зниження та й досі залишаються однією з актуальних проблем сьогодення так як зустрічаються майже у 68 % хворих гінекологічного профілю [1-3]. Практично під час будь-якої вагінальної інфекції в запальний процес втягується шийка матки, тому під терміном «вагініт» нерідко розуміють запалення піхви у сполученні з екзоцервіцитом та ендоцервіцитом, хоча в ряді ситуацій зустрічаються їх локальні ураження.

В динаміці запалення виникають взаємопов'язані порушення місцевого імунітету, кровопостачання підлягаючої строми і клітинного оновлення епітеліального пласта, що сприяє рецидивуючій течії процесу,

тобто хронізації. Слизова оболонка шийки матки як пограничний бар'єр між верхнім відділом статевого тракту і зовнішнього середовища постійно підпадає під вплив пошкоджуючих факторів [4].

Одним з основних напрямків лікування запальні процеси статевих органів у жінок є призначення репаратів. Адже при наявності певних факторів (зокрема, травм шийки матки під час пологів і абортів, діагностичне вишкрібання матки та ін.) відбувається порушення захисних механізмів і проникнення інфекції в статеві шляхи, що викликає розвиток запального процесу.

Запальні захворювання органів малого таза характеризуються різними проявами в залежності від рівня ураження і сили запальної реакції, яку, виходячи з розвитку процесу, прийнято називати «системною запальною відповіддю», у наслідок якої виникають зрушення у системі перекісного окиснення ліпідів та антиоксидантній системі (ПОЛ-АОС) [5, 6].

Метою нашої роботи стало вивчення впливу на систему ПОЛ-АОС нових комбінованих песаріїв умовно названих «Меланізол», «Клімедекс» та «Фітовагін» на тлі експеримент-тального «механічного» вагініту. Нові комбіновані песарії «Меланізол», «Клімедекс» та «Фітовагін» (вміст гідрофобна основа вітепсол, загальна кількість діючих речовин 350 мг, 555 мг та 800 мг відповідно) були розроблені на кафедрі ТЛ НФаУ під керівництвом професора Т.Г.Ярних.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження проведені на білих безпородних щурах-самицях вагою 180-200 г.

Зміни в системі ПОЛ-АОС вивчали на моделі «механічного» вагініту у щурів-самиць, який викликали за допомогою спеціального пристрою – скарифікатору слизових оболонок.

В якості референс-препаратів були обрані «Супозиторії з обліпиховою олією» (обліпихова олія – 500 мг), які володіють регенеративно-репаративними властивостями [8] та препарат «Мікожинакс» (метронідазол – 200 мг, хлорамфенікол - 80 мг, дексаметазону ацетат – 0,5 мг, ністатину – 100000 МО) [8], який використовується для лікування вагінітів. Тварини були попередньо поділені на вісім експериментальних груп по 10 тварин у кожній: 1 група – інтактний контроль, 2 група – контрольна патологія; 3 група – тварини, яким вводили песарії «Меланізол»; 4 група – тварини, яким вводили песарії «Клімедекс»; 5 група – тварини, яким вводили песарії «Фітовагін»; 6 група – тварини, яким вводили препарат порівняння «Супозиторії з обліпиховою олією»; 7 група – тварини, яким вводили препарат порівняння «Мікожинакс»; 8 група – тварини, яким вводили препарат порівняння у вигляді песаріїв, що містили лише основу вітепсол, з метою виключення можливого додаткового її впливу. Дози

досліджуваних песаріїв та препаратів порівняння вводили в перерахунку за загальноновживаним в експериментальній фармакології коефіцієнту видової стійкості Риболовлева Ю.Р. [9].

Лікування досліджуваними препаратами та препаратом порівняння тривало протягом 5 діб. Тварин, після закінчення лікування виводили з експерименту та оцінювали вплив супозиторіїв «Меланізол», «Клімедекс» та «Фітовагін» в порівнянні з референт-препаратами на стан системи ПОЛ за показником ТБК (тіобарбітурової кислоти)-реактантами та АОС за показником ВГ (відновлений глутатіон), які визначали у сироватці крові та у тканині піхви. Результати експерименту статистично обробляли з використанням загальноприйнятих методів [10].

Результати та їх обговорення. У ході експерименту встановлено, що на тлі «механічного» вагініту у щурів групи контрольної патології спостерігалось погіршення стану системи ПОЛ-АОС, що виражалось у зниженні показника ВГ та підвищенні ТБК-реактантів (рис. 1). Після лікування супозиторіями «Клімедекс» та «Мікожинакс» відмічалось покращення стану системи ПОЛ-АОС у дослідних тварин, яке виражалось у достовірному зменшенні ТБК-реактантів та підвищенні ВГ до рівня показників інтактного контролю як у сироватці крові так і у тканині піхви. За впливом на досліджувані показники супозиторії «Фітовагін» дещо нормалізували показники ВГ та ТБК-реактантів у тканині піхви і практично не чинили впливу на них у сироватці крові. Супозиторії «Меланізол» за своїм впливом на показники системи ПОЛ-АОС поступалися супозиторіям «Клімедекс» та референс-препарату супозиторіям «Мікожинакс», але перевершували супозиторії «Фітовагін». Супозиторії, що містили обліпихову олію та супозиторії з вітебсолем практично не чинили впливу на показники ВГ та ТБК-реактанти в порівнянні з групою контрольної патології.

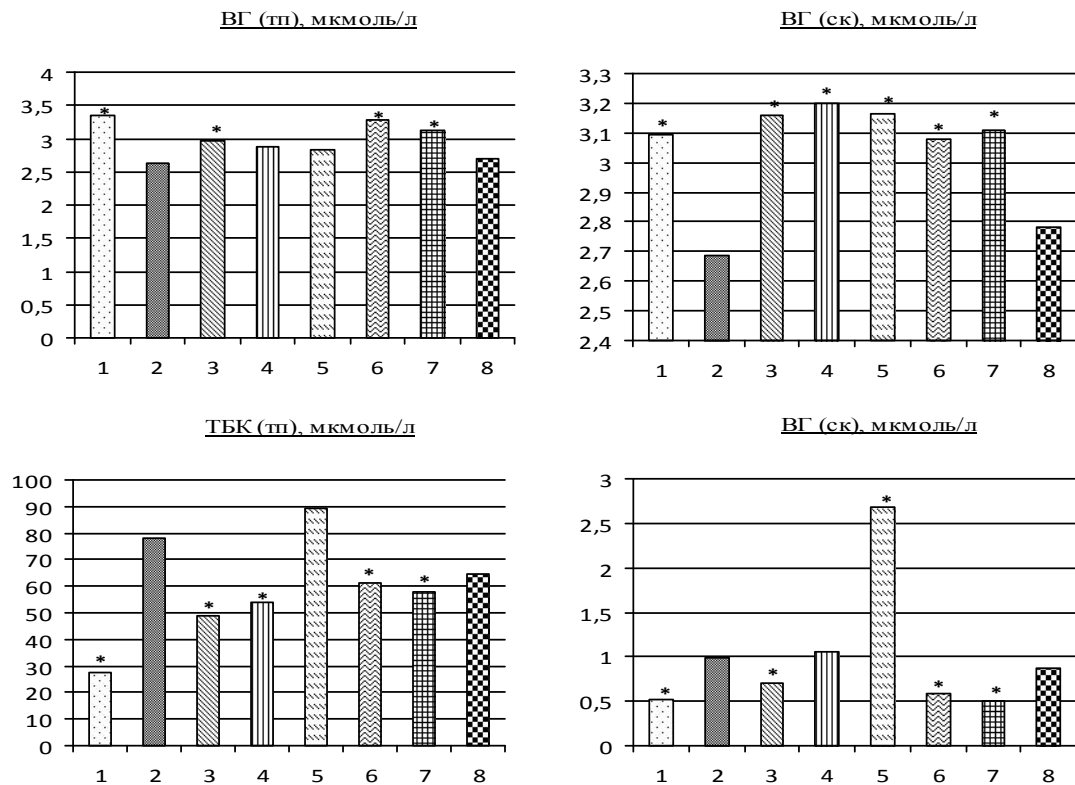


Рис. 1 Зміна показників систем ПОЛ-АОС щурів-самиць під впливом пессаріїв «Меланізол», «Клімедекс» та «Фітовагін» на тлі «механічного» вагініту (n=10).

Примітка: * - відхилення показника достовірно відносно контрольної патології, $p \leq 0,05$, тп – тканина піхви, ск – сироватка крові, 1 – інтактний контроль, 2 – контрольна патологія; 3 – пессарії «Меланізол»; 4 – пессарії «Клімедекс»; 5 – пессарії «Фітовагін»; 6 – «Супозиторії з обліпиховою олією»; 7 – вагінальні таблетки «Мікожинакс»; 8 група – пессарії, що містили лише основу вітепсол.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про виражений позитивний вплив на систему ПОЛ-АОС пессаріїв «Клімедекс», який був на рівні препарату порівняння «Мікожинакс». Поступаються їм за впливом на показники ВГ та ТБК-реактанти супозиторії «Меланізол», та практично не чинять впливу на систему ПОЛ-АОС у сироватці крові супозиторії «Фітовагін», але покращують її стан у тканині піхви.

Висновки

1. Проведені дослідження свідчать, що нові комбіновані супозиторії «Клімедекс» та «Меланізол» здатні нормалізувати показники системи

ПОЛ-АОС як у сироватці крові так і у тканині піхви, супозиторії «Фітовагін» чинять місцевий вплив, покращуючи стан системи ПОЛ-АОС тільки у тканині піхви.

2. Експериментальні дані дозволяють стверджувати, що песарії які містять основу вітебсол не чинять суттєвого впливу на досліджувані показники.
3. Таким чином, отримані результати свідчать про доцільність подальшого поглибленого вивчення песаріїв «Клімедекс», «Меланізол» та «Фітовагін» як перспективних комбінованих лікарських засобів для лікування запальних захворювань жіночих статевих органів.

Література

1. Гойда, Н.Г. Репродуктивне здоров'я (ситуаційний аналіз) [Текст] / Н.Г. Гойда, Н.Я. Жилка // Мед.-соц. проблеми сім'ї. – 2003. – № 2 (8). – С. 3-14.
2. Потапова, М.Ю. Статистичний аналіз репродуктивних втрат населення України [Текст] / М.Ю. Потапова // Проблеми статистики: зб. наук. праць НДІ статистики Держкомстату України. – К.: Видавничий центр Держкомстату України, 2003. – Вип. 5. – С. 188-196.
3. Адаскевич, В.П. Инфекции, передающиеся половым путем [Текст] / В.П. Адаскевич. – Н.Новгород-М.: НГМА–Медицинская книга, 2001. – 416 с.
4. Новиков, А.И. Инфекции, передаваемые половым путём, и экзоцервикс [Текст] / А.И. Новиков, А.В. Кононов, И.Г. Ваганова. – М.: Медицина, 2002. – 200 с.
5. Tenover, F.C. Norel and emerging mechanisms of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens [Text] / F.C. Tenover // Am. J. Med., 1991. – № 91. – P. 76–81
6. Абрамченко, В.В. Гнойно-септическая инфекция в акушерско-гинекологической практике [Текст] / В.В. Абрамченко, Д.Ф.Костючек, Г.Н. Перфильева. – СПб., 1994. – 137 с.
7. Дроговоз, С.М. Вивчення антиоксидантних властивостей ліоліву за умов модельного вульвовагініту [Текст] / С.М. Дроговоз, В.В. Решетняк, Ю.В. Столетов // Ліки. – 2005. – №1-2. – С. 67-69.
8. Компендиум 2007 – лекарственные препараты: В 2 т. / В.Н. Коваленко, А.П. Викторов, В.И.Мальцев, С.В.Сур, И.А. Зупанец и др.; Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2007. – 2270 с.
9. Рыболовлев, Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности [Текст] / Ю.Р. Рыболовлев,

Р.С. Рыболовлев // Доклады АН СССР, 1979. – Т. 247. – № 6. – С. 1513-1516.

10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. [Текст] / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

ВЛИЯНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА НА ДИНАМИКУ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕМОРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Супрун Э.В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

После геморрагического инсульта выраженность нейродегенеративных изменений в пострадавшей области мозга уменьшается от центра некроза к периферическим зонам пенумбры. Формирование окончательных размеров инфаркта мозга и последующих нейрональных потерь определяются в течение 3-5 суток с момента заболевания [11]. Следовательно, актуальным остается поиск новых средств фармакологической защиты мозга для эффективной коррекции неврологических нарушений [3,5].

Первично при геморрагическом инсульте поражаются отдельные сверхчувствительные к ишемии нейроны, в дальнейшем вокруг геморрагического очага развивается вторичное повреждение как результат реакций локального воспаления, инициированных возбужденной ишемией микроглией [13]. При этом отмечается значительное повышение уровней провоспалительных факторов, в том числе цитокинов – интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8) и фактора некроза опухолей (FNO α) [12,14].

Первым в зоне ишемии продуцируется IL-1, который также обладает свойством стимулировать синтез секретуемых Т-хелперами ростовых факторов – IL-2 и IL-4 [9,15]. IL-2 является одним из основных участников формирования быстрого иммунного ответа организма – индуцирует пролиферацию В-лимфоцитов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты, стимулирует естественные киллеры [10,16]. В клинической практике рекомбинантный IL-2 (Ронколейкин) используется для коррекции вторичной иммунной недостаточности – в комплексной терапии гнойно-воспалительных заболеваний и онкологических процессов [7].

Учитывая, что формирование нейродегенеративных изменений в зоне пенумбры связано с «цитокиновым каскадом», в настоящей работе поставлена задача изучить взаимосвязь между эффектами рекомбинантного IL-2 (Ронколейкина), окислительным повреждением

белков и выраженностью неврологических нарушений у крыс с экспериментальным геморрагическим инсультом.

Материалы и методы. Исследования проводили на белых нелинейных крысах массой 170-200 г. Внутримозговое кровоизлияние (ВМК) вызывали введением аутокрови во внутреннюю капсулу головного мозга под этаминал-натриевым наркозом (40 мг/кг). Животные были разделены на 3 группы по 10 крыс: 1-я группа – ложнооперированные животные (ЛО), 2-я – животные с ВМК (контрольная патология – группа КП), 3-я – животные с патологией, которым Ронколейкин в дозе 0,01 мг/кг (группа Р) вводили внутримышечно сразу после выхода животных из наркоза и в дальнейшем 1 раз в сутки в течение 18 дней. По истечении острого периода ишемии (4 дня) и фазы восстановления (18 дней) в гомогенате мозга биохимическими методами определяли содержание ранних (по уровню альдегидных (АФГ)) и поздних (по уровню карбоксильных (КФГ) продуктов) маркеров окислительной модификации белка. Также оценивали выживаемость крыс и динамику развития постишемических нарушений – на 4 и 18 сутки оценивали неврологический дефицит по шкале Stroke-index McGrow (тяжесть состояния определяли по сумме соответствующих баллов) и ориентировочно-исследовательское поведение крыс (в условиях методики открытого поля – в течение 3 минут регистрировали горизонтальные и вертикальные перемещения, обследование отверстий). Обучение условному рефлексу пассивного избегания (УРПИ) проводили по стандартной методике в восстановительном периоде нарушений мозгового кровообращения на 18 сутки.

Полученные результаты проанализированы с использованием критериев t-Стьюдента, U-параметра Манна-Уитни и критерия χ^2 . Достоверными считали отличия с уровнем значимости более 95% ($p < 0,05$), которые отмечали как $p^{ЛО}$ (относительно группы ложнооперированных животных) или $p^{КП}$ (относительно группы контрольной патологии).

Результаты и обсуждение. В ходе эксперимента в течение 7 суток после ВМК в группе ЛО гибели животных не наблюдали. В группе контрольной патологии случаи гибели крыс отмечались до 4 суток включительно (рис.1), показатель летальности увеличился с 50% в 1-3 сутки до 70% на 4-7 сутки. Гибель животных, получавших Ронколейкин, наблюдалась только в 1-е сутки, показатель выживаемости достоверно отличался от группы КП, начиная с 4 суток эксперимента ($p^{КП} < 0,05$).

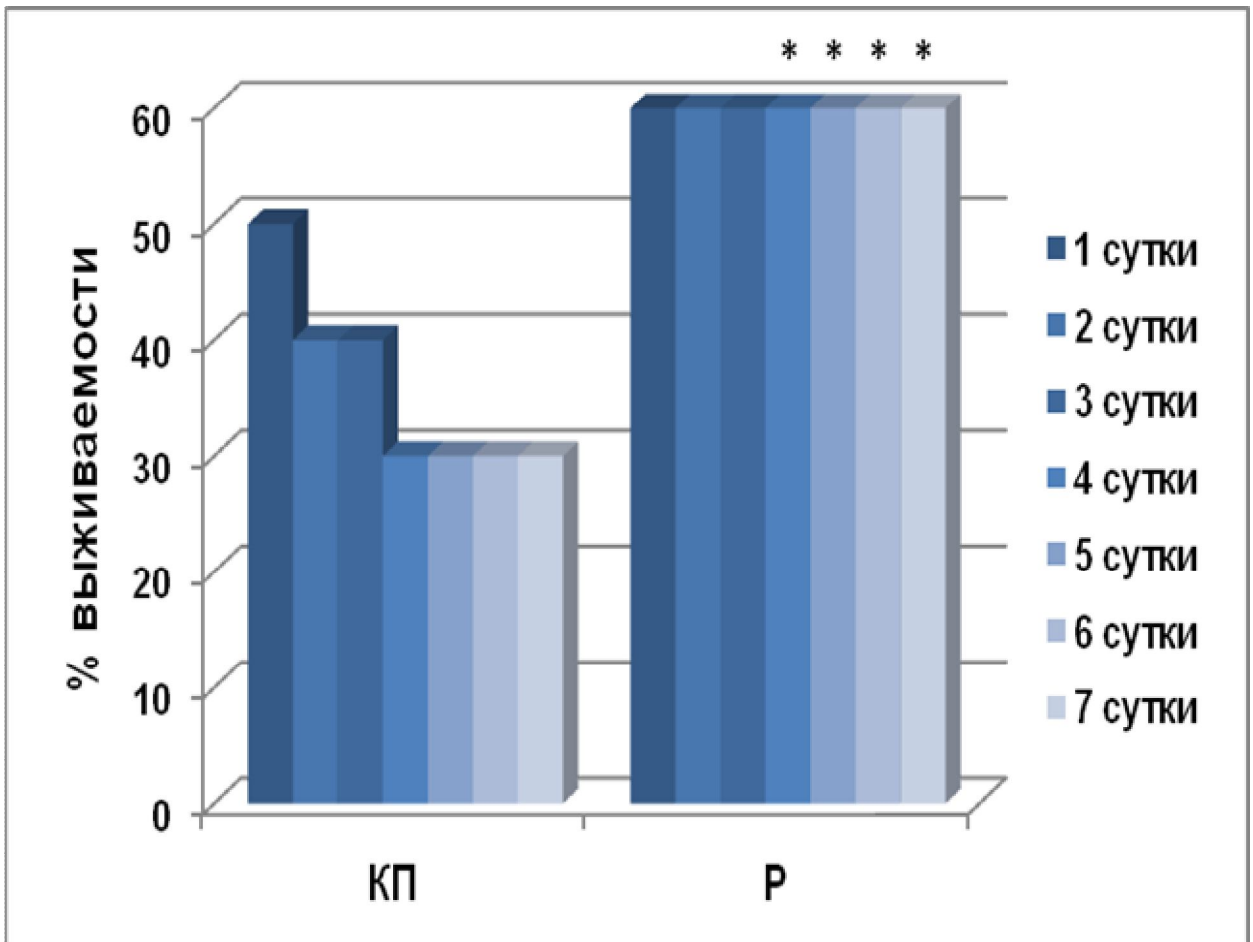


Рис. 1. Выживаемость крыс с ВМК.

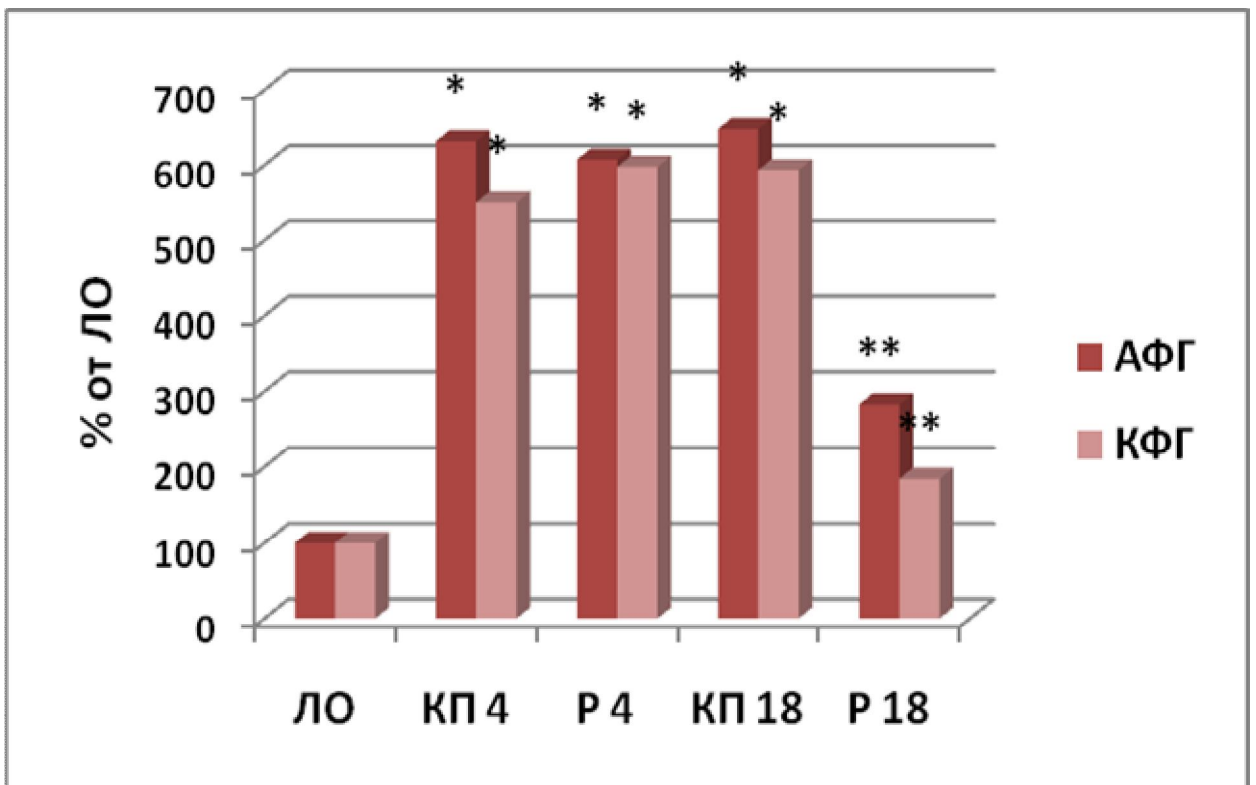


Рис. 2. Показатели окислительной модификации белка в мозге крыс с ВМК.

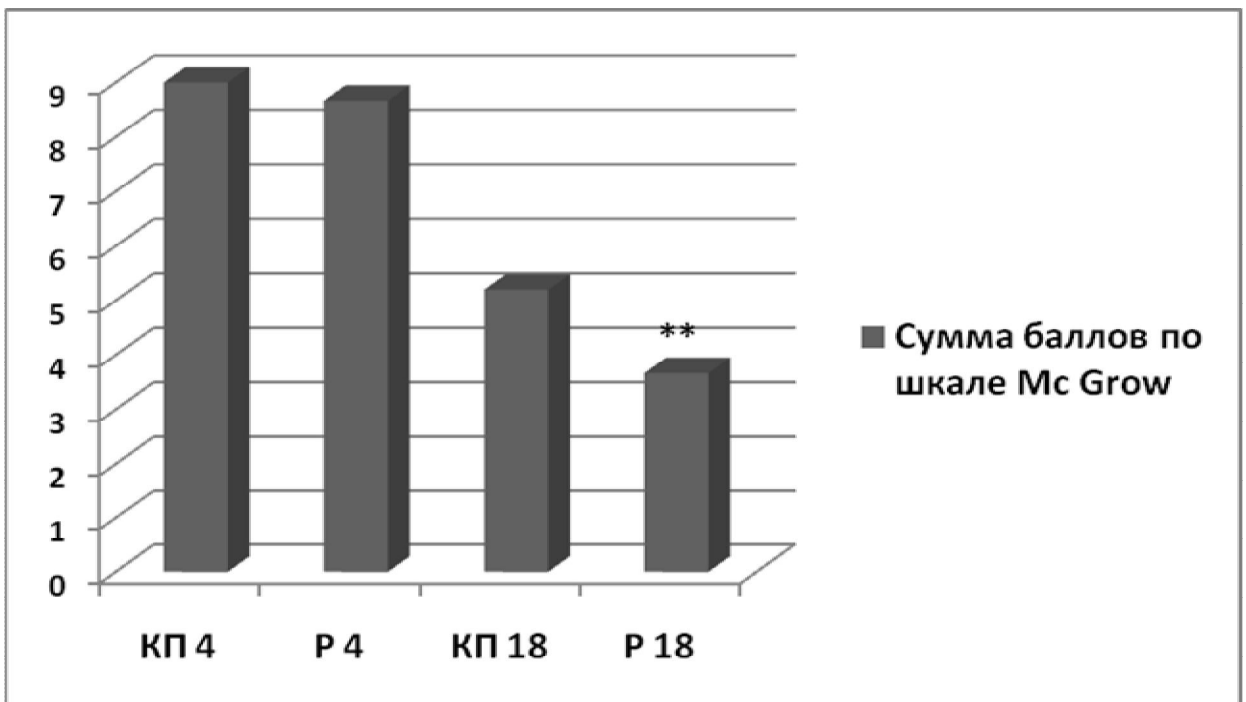


Рис. 3. Суммарный неврологический дефицит у крыс с ВМК (шкала Mcrow).

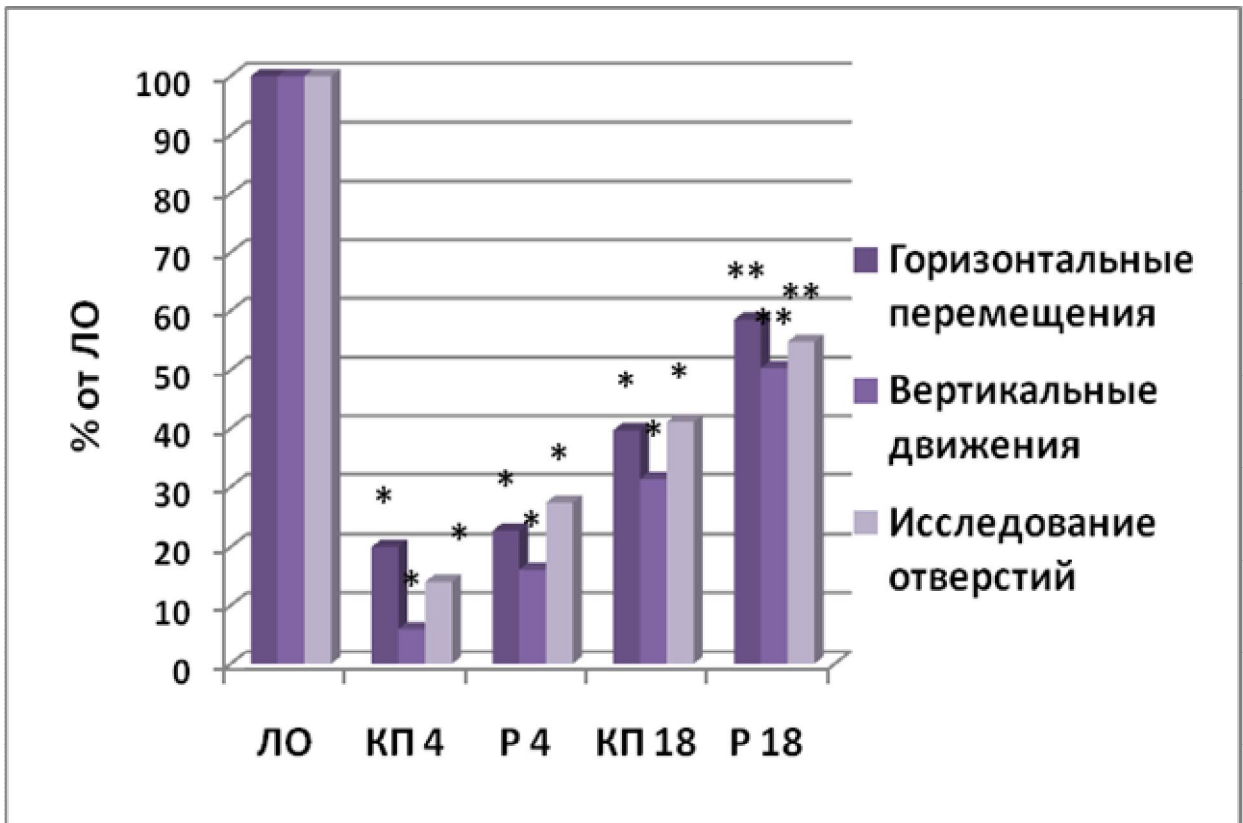


Рис. 4. Поведенческие реакции крыс с ВМК.

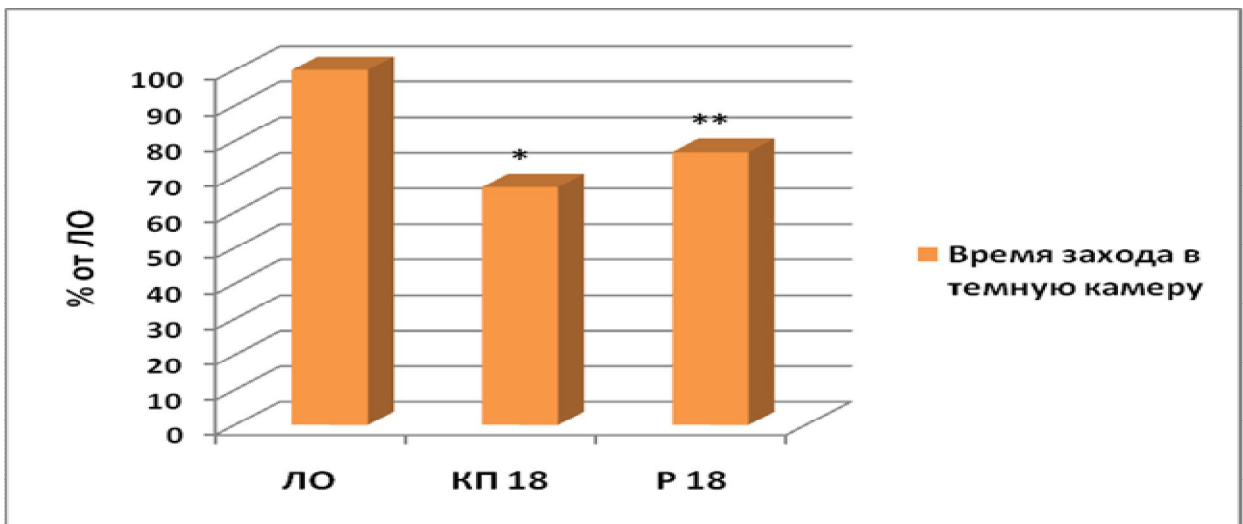


Рис. 5. Воспроизведение УРПИ у крыс с ВМК после обучения на 18 сутки.

Примечания ко всем рисункам: ЛО – группа ложнооперированных животных; КП 4 и КП 18 – группа контрольной патологии на 4 и 18 сутки эксперимента; Р 4 и Р 18 – группа Ронколейкина на 4 и 18 сутки. Отклонения достоверны ($p < 0,05$):

* – относительно ЛО;

** – относительно КП.

Снижение поступления молекулярного кислорода в нейроны стимулирует образование АФК, которые обладают высокой реакционной способностью и являются потенциально опасными для клеточных структур. Окислительный стресс развивается в условиях резкой активации окислительных процессов при недостаточной эффективности антиоксидантной защиты. Образовавшиеся при церебральной ишемии активные кислородные радикалы инициируют прямую деструкцию нуклеиновых кислот и вызывают окислительную модификацию белка [4]. Повышение уровней АФК и ОМБ стимулирует синтез транскрипционного фактора, индуцируемого при гипоксии (HIF), активацию HIF-1-зависимых генов, синтез провоспалительных цитокинов и формируют порочный круг вторичных повреждений [9,15].

ВМК у экспериментальных животных на протяжении всего эксперимента сопровождалось повышенным содержанием показателей ОМБ – уровень раннего (АФГ) и позднего (КФГ) маркеров был повышен соответственно в 5,3 и 4,5 раза на 4 сутки и в 5,5 и 5 раза на 18 сутки наблюдения ($p^{ЛО} < 0,01$) (рис.2). Применение Ронколейкина привело к торможению процессов свободно-радикального повреждения белков – показатели ОМБ к 18 суткам были на 56-70% ниже уровней группы КП ($p^{КП} < 0,01$).

При ВМК происходят последовательные процессы микроциркуляторно-клеточного каскада – снижение мозгового кровотока приводит к максимуму энергетического дефицита, развивается глутаматная «эксайтотоксичность», массивное внутриклеточное поступление ионов натрия и кальция, что стимулирует активацию фосфолипаз и протеиназ с образованием цитокинов и оказывает негативное воздействие на межклеточные структуры, окружающие клеточные мембраны и сосудистую стенку. Это способствует формированию цитотоксического отека глии и нейронов, проникновению токсических веществ из сосудистого русла в мозговую ткань на фоне продолжающихся окислительных и прокоагуляционных реакций и гибели жизненно важных нейронов с формированием неврологических дефицитов [6].

Исследование неврологического статуса крыс по отдельным показателям шкалы McGrow показало, что у крыс группы ЛО тяжелые неврологические нарушения в виде манежных движений, парезов и параличей не наблюдались. У большинства животных группы КП в остром и в восстановительном периодах после ВМК неврологические нарушения наблюдались как умеренно выраженные (вялость, замедленность движений, слабость конечностей, птоз), так и тяжелые (манежные движения, парезы и параличи конечностей). При применении Ронколейкина существенно снизилась частота проявлений парезов и параличей конечностей, манежных движений, эффекты более

выражены в периоде восстановления. Стабилизация Ронколейкином неврологического статуса крыс после ВМК подтверждается также при анализе интегрального показателя неврологических дефицитов – суммы баллов по шкалы McGrow (рис.3), который в группе Р в восстановительном периоде был значительно ниже и достоверно отличался от группы КП ($p^{КП} < 0,01$).

В эксперименте ВМК привело к выраженному снижению ориентировочно-исследовательской и двигательной активности животных – у крыс группы КП (рис.4) количество стоек, пересеченных квадратов и исследованных отверстий уменьшилось на 4 сутки эксперимента на 80-94% от уровня группы ЛО ($p^{ЛО} < 0,001$) с незначительной динамикой этих показателей к 18 суткам эксперимента ($p^{ЛО} < 0,01$). Активное восстановление показателей ориентировочно-исследовательского поведения происходило в группе животных, получавших Ронколейкин – к 18 суткам количество горизонтальных и вертикальных движений относительно КП увеличились соответственно на 48% и 61% ($p^{КП} < 0,01$), ориентировочно-исследовательская активность на 33% ($p^{КП} < 0,05$), что также свидетельствует о стабилизации неврологических проблем.

По сравнению с прочими элементами мозга, страдающими от ишемического воздействия, особую ранимость обнаруживают нейроны гиппокампа [17], которые участвуют в реализации процессов приобретения и консолидации следов памяти, реагировании на новизну обстановочных стимулов и организации ориентировочного рефлекса [8]. Фокальная или глобальная ишемия неизменно сопровождаются поражениями гиппокампа и ведут к когнитивной патологии [1,2].

Данные проведенного эксперимента подтверждают развитие у животных с ВМК когнитивного дефицита – в восстановительном периоде после обучения в тесте УРПИ (рис.5) латентное время захода в темный отсек уменьшилось на 40% ($p^{ЛО} < 0,01$). У животных, получавших Ронколейкин, отмечено увеличение латентного времени рефлекса по сравнению с группой КП, что свидетельствует о стабилизации процессов запоминания и уменьшении выраженности когнитивных нарушений ($p^{КП} < 0,05$).

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают, что развитие экспериментального геморрагического инсульта у крыс сопровождалось типичными патофизиологическими признаками – развитием окислительной модификации белка с последующими неврологическими и когнитивными нарушениями, гибелью экспериментальных животных. Применение Ронколейкина в дозе 0,01 мг/кг при лечебном режиме введения тормозит процессы свободно-радикального повреждения белков, что в целом

предупреждает гибель животных с ВМК, а также достоверно снижает выраженность постинсультных поведенческих, неврологических и когнитивных нарушений – улучшает показатели двигательной активности, психоневрологический статус по шкале McGrow, стабилизирует процессы запоминания. Следовательно, Ронколейкин эффективно предупреждает развитие постинсультных нейрональных нарушений, что в перспективе позволит применять его в качестве эффективного патогенетического церебропротектора.

Литература

1. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Гиппокамп и нарушения познавательной деятельности // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – № 7. – С. 72-77.
2. Беридзе М.З., Урушадзе И.Т., Шакаришвили Р.Р. Механизмы отсроченной гибели нейронов при острой церебральной ишемии в эксперименте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (приложение). – 2001. – № 3. – С. 35-40.
3. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. – СПб: Фолиант, 2002. – 397 с.
4. Губский Ю.И., Беленичев И.Ф., Павлов С.В. и др. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) // Совр. пробл. токсикол. – 2005. – № 3. – С.20-26.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
6. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Гибель нейрона – кардинальная проблема неврологии и психиатрии // Вестник Российской АМН. – 2000. – № 2. – С. 28-33.
7. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. – К.: «АННА-Т», 2007.-296 с.
8. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. – М.: Медицина, 2000. – 287 с.
9. Сазонтова Т.Г., Жукова А.Г., Анчишкина Н.А. и др. Фактор транскрипции NF-1 α , белки срочного ответа и резистентность мембранных структур в динамике после острой гипоксии // Вестник Российской АМН. – 2007. – № 2. – С. 17-25.
10. Симбирцев А.С. Цитокины: Классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-22.
11. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии // Инсульт. – 2003. – № 9. – С. 20-22.

12. Arend W.P. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease // Cytokine Growth Factor Rev. – 2002. – Vol. 13, № 4-5. – P. 323-340.
13. Blum A., Miller H. Role of cytokines in heart failure // Am. Heart. J. – 1998. – Vol. 135. – P. 181-186.
14. Ferrarese C., Mscarucci P., Zoai C et al. Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 1999. – Vol. 19, № 9. – P. 1004-1009.
15. Kehrer J.P. Cause-effect of oxidative stress and apoptosis // Teratology. – 2000. – 62. – P. 235-246.
16. Kim H. M., Shin H.Y., Jeong H.J. et al. Reduced IL-2 but elevated IL-4, IL-6, and IgE serum levels in patients with cerebral infarction during the acute stage // J. Mol. Neurosci. – 2000. – Vol. 14(3). – P. 191-196.
17. Pulsinelli W.A. Selective neuronal vulnerability: morphological and molecular characteristics // Progr Brain Res. – 1985. – № 53. – P. 29-37.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

ЗАМЕЩЕННЫХ 7-АЛКИЛ-8-МОРФОЛИНО-

3-МЕТИЛКСАНТИНОВ

Таран А.В., Самура И.Б., Н.И.Романенко

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Регуляция баланса натрия и воды – одна из важнейших гомеостатических функций живого организма. Баланс состава внутриклеточной и внеклеточной жидкостей организма играет важнейшую роль в процессах жизнедеятельности организма. Изучение механизмов регулирующих водно-натриевый баланс в физиологических и патологических ситуациях, крайне важно для разработки методов рациональной фармакотерапии диуретическими препаратами [4].

Увеличение внеклеточного объема характеризуется наличием избытка жидкости и сопровождается образованием отеков. При сердечной недостаточности накопление жидкости чаще происходит в нижних конечностях [2].

При тяжелой патологии у пожилых людей с наличием тяжелых и хронических заболеваний, с нарушенным метаболизмом и сниженной функцией ряда органов и систем применяют диуретические препараты: гидрохлортиазид, фуросемид, буфенокс, клопамид, этакриновая кислота и др.[6, 11]. Наряду с выраженным мочегонным действием диуретические препараты могут вызывать

целый ряд нежелательных побочных эффектов: гипокалиемия, гипохлоремический алкалоз, метаболический ацидоз, гиперкальциемия, гиперлипидемия, гипергликемия, азотемия, нарушения белкового обмена и др. [4, 5].

В связи с этим поиск новых диуретических средств является актуальной задачей современной фармакологии. В создании новых диуретических препаратов, важное место принадлежит целенаправленному синтезу новых веществ на основе использования принципа комплементарности структур лекарственного вещества и рецептора, принципа модификации молекул с целью улучшения их кинетических и динамических свойств [6, 10]. Ранее было встановлено [5, 7] производные ксантина являются перспективным классом органических веществ для создания препаратов с мочегонным действием, тем более, что ксантины используют для терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы (дипрофиллин, ксантинола никотинат, пентоксифиллин и др.) [4, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение диуретической активности производных 3-метил-7-алкил-8-морфолиноксан-тинов в опытах на беспородных белых крысах и выяснение механизма диуретической активности наиболее активного вещества.

Материалы и методы. Объектом исследования были выбраны 14 синтезированных соединений в ряду 7-алкил-8-морфолино-3-метилксантинов. Исследование диуретической активности изучаемых соединений проводили на беспородных белых крысах массой 140-180 г по методу Е.Б. Берхина [1, 2]. Для изучения некоторых сторон механизма диуретического действия отобранного соединения №8 было исследовано его влияние на водный диурез, экскрецию электролитов в плазме крови у крыс с экспериментальными водными и солевыми нагрузками. Количество электролитов в моче определяли с помощью метода пламенной фотометрии с использованием пламенного фотометра ПАЖ-2 [1, 3, 6]. Исследуемые вещества в дозе 0,05 ЛД₅₀ и препарат сравнения гипотиазид вводили внутривентрикулярно с помощью металлического зонда.

Полученные данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения "Windows-2000", электронных таблиц Excel и пакета математической обработки Mathcad-5,0. Недостоверными считали различия по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты изучения диуретической активности замещенных 7-алкил-8-морфолино-3-метилксан-тинов

представлены в табл. 1 показывают, что большинство исследуемых веществ (соед. 1-14) увеличивают количество выделяемой мочи в диапазоне 23,8-118,9%.

Таблица 1. Влияние замещенных 7-алкил-8-морфолино-3-метилксантинов на диурез у крыс линии Вистар (n=7)

Соединение №№	доза, г/кг	Диурез через ...			
		2 часа		4 часа	
		(M ± m) мл	в % к контролю	(M ± m) в мл	в % к контролю
1	20,8	1,84 ± 0,11	115,7	3,16 ± 0,19*	132,8
2	18,5	2,10 ± 0,08*	132,1	3,49 ± 0,24*	146,6
3	33,6	1,36 ± 0,06	85,5	2,01 ± 0,12	84,5
Контроль	—	1,59 ± 0,09	100	2,67 ± 0,14	100
4	21,8	1,71 ± 0,07	104,3	2,68 ± 0,09	109,8
5	5,9	1,82 ± 0,05	110,0	2,86 ± 0,11	117,2
6	4,1	1,95 ± 0,09	118,9	3,11 ± 0,13*	127,5
7	10,0	1,51 ± 0,13	92,1	2,27 ± 0,08	93,0
8	3,9	2,87 ± 0,16	175,0**	5,34 ± 0,24**	218,9
9	16,8	2,45 ± 0,18*	149,4	4,16 ± 0,17*	170,5
10	57,0	2,61 ± 0,15*	159,1	4,48 ± 0,21**	183,6
Контроль	—	1,64 ± 0,14	100	2,44 ± 0,28	100
11	42,7	1,87 ± 0,09	119,9	3,12 ± 0,11*	123,8
12	22,4	1,94 ± 0,12*	124,4	3,42 ± 0,13*	135,7
13	15,8	2,11 ± 0,14*	135,3	3,56 ± 0,16*	141,3
14	25,3	2,32 ± 0,18*	148,7	3,87 ± 0,19*	153,6
Гипотиази д	5 0,0	2,38 ± 0,08*	126,9	4,12 ± 0,17*	165,5
Фуросемид	1 0,0	3,29 ± 0,13**	210,9	7,52 ± 0,12**	302,0
Адиурекри н	2 ЕД	0,56 ± 0,11**	35,9	1,27 ± 0,06**	51,0
Контроль	—	1,56 ± 0,16	100	2,49 ± 0,21	100

Примечание: * и ** - достоверность результатов при p<0,05 и p<0,01 соответственно, по сравнению с контролем.

Выраженную диуретическую активность оказывает соединение 8 в

дозе 3,9 мг/кг, содержащее в 7 положении молекулы 8-морфолино-3-метилксантина γ -хлорбензтенильный радикал. Данное соединение увеличивает диурез в среднем на 118,9% ($p < 0,01$). Замена γ -хлорбензтенильного радикала (соед. 8) на β, γ -диоксипро-пильный (соед. 10), β -гидроксиэтильный (соед. 9), β -гидрокси- γ -*n*-нитрофеноксипропильный (соед. 14), бензильный (соед. 2), β -гидроксиэтилфенильный (соед. 11), приводит к снижению диуретической активности данных веществ.

Таким образом, выраженным диуретическим действием обладает соединение 8, которое превышает действие гипотиазида на 53,4%.

Введение в молекулу 3-метилксантина β -феноксиэтильного (соед. 3) и нонильного (соед. 7) заместителей способствует снижению фильтрационной функции почек. Наибольший антидиуретический эффект оказывает соединение 3, которое уменьшает выведение мочи у крыс на 15,5%.

Для изучения некоторых сторон механизма диуретической активности соединения 8, исследовано его влияние на экскрецию электролитов (табл. 2).

В опытах с водной нагрузкой соединение 8 увеличивало мочевыделение у белых крыс на 128,6% ($p < 0,01$) и по диуретическому действию превосходило гипотиазид на 53,6 % ($p < 0,05$). Экскреция ионов натрия под влиянием соединения 8 увеличилась на 24,9% ($p < 0,05$), а экскреция ионов калия имела тенденцию к увеличению на 14,6% ($p > 0,05$). Гипотиазид увеличивал экскрецию ионов натрия на 16,7% ($p < 0,05$) и ионов калия на 29,7% ($p < 0,05$).

Таким образом, в опытах с водной нагрузкой соединение 8 по диуретической активности превосходит гипотиазид в 1,7 раза. Преимуществом соединения 8 является способность в 2 раза меньше выводить калий в сравнении с гипотиазидом. Под действием соединения 8 в дозе 6,5 мг/кг (табл. 2) после солевой нагрузки диурез у крыс увеличился на 145,8% ($p < 0,01$). Под влиянием гипотиазида в дозе 25 мг/кг после солевой нагрузки диурез увеличился – на 72,3% ($p < 0,05$).

Экскреция ионов натрия под влиянием соединения 8 увеличилась на 28,9% ($p < 0,05$), гипотиазида - на 21,1% ($p < 0,05$). Уровень экскреции калия имел тенденцию к увеличению под действием соединения 8 – на 10,1% ($p > 0,05$), и гипотиазида увеличился на 23,8% ($p < 0,05$).

Следовательно, по результатам эксперимента с солевой нагрузкой соединение 8 увеличивает выведение ионов натрия на

7,8% больше, чем гипотиазид, а ионов калия – на 13,8% меньше по сравнению с гипотиазидом.

Таблица 2. Влияние 7-γ-хлорбензтенил-8-морфолино-3-метил-ксантина и гипотиазида на диурез, электролитов у крыс после водной и солевой нагрузки (n=10)

Условия опыта	Доза мг/кг	Диурез за 4 часа		Экскреция Na ⁺		Экскреция K ⁺	
		(M ± m), мл	В % к контролю	(M ± m), мкмоль/мл	В % к контролю	(M ± m), мкмоль/мл	В % к контролю
Водная нагрузка							
Контроль	-	2,8±0,16	100	99,8±3,4	100	21,9±0,12	100
Соед. 8	6,5	6,4±0,12 ^{**}	228,6	124,7±4,3	124,9	25,1±0,08	114,6
Гипотиазид	25,0	4,9±0,11 [*]	175,0	116,5±3,7 [*]	116,7	28,4±0,11	129,7
Солевая нагрузка							
Контроль	-	2,4±0,13	100	108,4±3,7	100	25,6±0,15	100
Соед. 8	6,5	5,9±0,16 ^{**}	245,8	139,8±4,8 [*]	128,9	28,2±0,11 [*]	110,1
Гипотиазид	25,0	4,3±0,13 ^{**}	172,3	131,3±4,1 [*]	121,1	31,7±0,09 [*]	123,8

Примечание: * и ** - достоверность результатов при p<0,05 и p<0,01 соответственно, по сравнению с контролем.

Ранее проведенными исследованиями А.А.Лебедевым [2] установлено, что механизм действия тиазидных диуретиков в биофизическом плане заключается в угнетении активного транспорта натрия в области базальной мембраны без существенного влияния на проницаемость как индивидуальных клеточных мембран, так и межклеточных промежутков. Более выраженный диуретический эффект соединения 8, по сравнению с гипотиазидом, по-видимому, связан с угнетением активного транспорта натрия в канальцах нефрона и увеличением его экскреции с мочой.

Выводы

1. Среди изученных 7-алкил-8-морфолино-3-метилксантинов наиб-

олее активным оказалось соединение 8 – 7-γ-хлорбен-зтенил-8-морфолино-3-метил-ксантин, которое увеличивало диурез на 118,9% и по действию превышает эффект гипотиазида на 53,4%.

2. Механизм диуретической активности соединения 8 является следствием уменьшения реабсорбции натрия в канальцах нефрона и увеличением его экскреции с мочой.

Литература

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим. фарм. журн.- 1977.- Т.11, № 5.- С. 3-11.
2. Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей. - М.: Интербук-бизнес, 1993. - 352 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів. / За ред. О.В.Стефанова.- К.: Видавничий дім “Авіцена”, 2001.-528 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-Изд. 15-е, перераб., испр. и доп.-М.: ООО «Издательство Новая волна», 2008. – 1206 с.
5. Романко М.І., Іванченко Д.Г., Самура І.Б., Самура Б.А., Каптюх Р.П. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 1-бензилтеоброміну // Запорозький мед. журнал.-2006.-№3 (36).-С.142-146.
6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии.-М.: Медицина, 2000.-С.308-328.
7. Double-blind, parallel, comparative multicentre study of a new combination of diltiazem and hydrochlorothiazide with individual components in patients with mild or moderate hypertension /Manning G., Joy A., Mathias C.J. et al. // J. Hum. Hypertens. – 1996. – N 7. – P. 443-448.
8. Muniz P., Fortuno A., Zalba G. Effects of loop diuretics on angiotensin II-stimulated vascular smooth muscle cell growth // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – N 16. – N 1. – P. 14-17.
9. Pentoxifylline improves circulatory and metabolic recovery after cardiopulmonary resuscitation /Bahlmann L., Pagel H., Klaus S. et al. //Resuscitation. – 2000. – V.47, № 1.-P.191-194.
10. Synergistic effect of theophylline and procaterol on interleukin-5-induced degranulation from human eosinophils /Fujisava Takao, Kato Yoshiko, Terada Akihiko et al//J.Asthma.-2002.-Vol.39.-№1.-P.21-27.
11. Wong S.G., Card J.W., Racz W.J. The role of mitochondrial injury in bromobenzene and furosemide induced hepatotoxicity //Toxicol. Lett.- 2000.- Aug 16. 116(3). P. 171-181.

ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЗЛЯД НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННОГО ТОПИЧЕСКОГО ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДА

Шмелькова К.С., Сербина И.М.

Харьковская медицинская академия последипломного образования,
г. Харьков

Невозможно представить лечение дерматозов без применения наружных средств. За последнее десятилетие дерматологическая практика значительно обогатилась новыми высокоэффективными лекарственными препаратами, существенно повысив возможности лечения больных хроническими дерматозами.

Наиболее важным и значимым направлением всего лечения остается наружная терапия.

Лекарственные вещества, используемые в наружной терапии, проникают вглубь кожи через кератиновый слой путем абсорбции. На первом этапе происходит пенетрация лечебной субстанции в поверхностные слои эпидермиса, а затем – последовательное проникновение в более глубокие слои кожи. При этом неповрежденный кератиновый слой выступает в роли депо, из которого препарат постепенно проникает во все слои кожи, оказывая постепенный лечебный эффект. Количество активного вещества, проникающего в кожу за единицу времени, определяется концентрационным градиентом. Его величина зависит от концентрации препарата в основе, коэффициента его высвобождения из основы и коэффициента диффузии при той или иной толщине рогового слоя. Частично лекарства проникают в кожу через волосяные фолликулы и сальные железы, растворяясь в воде и жирах, подвергаясь при этом сложным физико-химическим изменениям. Абсорбция является первой ступенью сложных фармакокинетических взаимодействий лекарственного вещества в тканях человеческого организма [3,18].

Проницаемость различных областей кожного покрова неодинакова. Лекарственные вещества наиболее активно проникают в кожу в области лица, крупных складок, половых органов, где толщина рогового слоя минимальна. Менее доступны для наружного воздействия кожа туловища и конечностей и, наконец, наименее проницаемой зоной является кожа ладоней и подошв. Состояние рогового слоя может также существенным образом влиять на пенетрацию лекарства. Увлажненный, мацерированный роговой слой способствует активному проникновению препарата в кожу, а сухой, утолщенный эпидермис практически недоступен для него.

Следующими этапами фармакокинетического процесса является распределение лекарства в слоях кожи, взаимодействие его с различными структурами на клеточном и внутриклеточном уровнях, метаболические изменения и экскреция лекарственного вещества. Именно эти сложные процессы, в конечном счете, и определяют получаемый результат терапевтического действия применяемого средства [10,12].

Большинство классических прописей, традиционно применяемых в наружной терапии, использует принцип смешивания различных лекарственных средств, вводимых в лекарственные формы (основы). Идеология применения многосоставных лекарственных прописей для терапии дерматозов оправдана тем, что большинство воспалительных заболеваний кожи не имеет единственной причины их возникновения. В их основе, как правило, лежит сложное сочетание различных факторов: инфекционного, токсического, иммунного, метаболического, нейrogenного и т.д. Использование одновременно нескольких лекарственных препаратов, обладающих различным спектром терапевтического действия, способствует более быстрому и активному устранению воспаления в очагах поражения кожи. Эффективность многокомпонентных прописей во многом определяется не только подбором отдельных наиболее эффективных компонентов, но и их удачным сочетанием, обеспечивающим суммарный синергетический эффект, т.е. усиление общего воздействия препарата на патологический процесс. В то же время большое количество ингредиентов, вводимых в состав лекарственного препарата, может вызвать нежелательные взаимодействия между отдельными составляющими или вызвать развитие аллергических реакций по типу аллергического контактного дерматита. В последнее время использование многокомпонентных составов в лечении дерматологических больных, приготовленных в рецептурных отделах аптек, значительно уменьшилось. Это стало возможным благодаря появлению большого спектра галеновых (готовых) препаратов, которые по своей эффективности значительно превосходят классические дерматологические прописи, приготовленные в аптечных условиях [1,2,8].

В то же время, лечение пациентов с тяжелыми, торпидными формами дерматозов трудно представить без применения наружных лекарственных средств, в состав которых входят кортикостероидные гормоны. Местные глюкокортикостероиды применяются в медицинской практике уже около 50 лет, с течением времени фармакологи изменяли их структуру для достижения более высокой эффективности данной группы препаратов. Так, включение в структуру гидрокортизона остатка масляной кислоты приводит к образованию бутирата гидрокортизона с

более выраженными противовоспалительными свойствами. Модификация молекулы местных глюкокортикостероидов путем введения галогенов (хлора, фтора) еще более значимо повысила их эффективность. Противовоспалительный эффект топических глюкокортикостероидов в коже и других тканях реализуется при участии различных механизмов, но наибольшее значение имеет механизм, опосредованный цитозольными рецепторами. Суть его состоит в том, что гормон–рецепторный комплекс, проникая в ядро клеток–мишеней в коже (кератиноциты, фибробласты, нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты), увеличивает экспрессию генов, кодирующих синтез пептидов, которые, в свою очередь, ингибируют активность лизосомальной фосфолипазы А₂ и тем самым уменьшают образование медиаторов воспаления – эйкозаноидов (простагландины, лейкотриены) из фосфолипидов. [4,12,14]. Кроме того, действуя на гранулоциты и лимфоциты, кортикостероиды тормозят их активность. Антипролиферативное действие глюкокортикостероидов связано с торможением синтеза нуклеиновых кислот, прежде всего ДНК, в клетках базального слоя эпидермиса и фибробластах дермы [3,5,6].

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 47 больных со стероидчувствительными дерматозами, из которых 18 страдали атопическим дерматитом, 15 – аллергическим дерматитом, 14 – псориазом. Возраст пациентов варьировал от 6 до 67 лет. Всем пациентам в комплекс традиционной терапии был включен «Мометазон», компании Фармак, Украина. В зависимости от особенностей клинического течения дерматозов, их степени тяжести назначали «Мометазон» в виде крема или мази, курсом от 10 до 18 дней.

При адекватном назначении местных глюкокортикостероидов необходимо последовательно соблюдать некоторые правила: провести осмотр и оценку кожи больного; оценить характер морфологических изменений, степень их выраженности, локализацию и площадь поражения кожи; выбрать фармакологическое средство с учетом механизма действия лекарственных субстанций, которые могут оказывать противовоспалительное, кератолитическое, противовирусное, кератопластическое, антибактериальное и др. действия; выбрать индивидуально для каждого больного лекарственную форму в зависимости от характера клинико-морфологических изменений (раствор, взбалтываемая смесь, паста, мазь, крем, гель, лосьон и др.); определить методику применения наружного средства; при необходимости произвести подготовку кожи перед началом проведения наружной терапии; обязательно провести фармакологическую пробу перед использованием наружного средства; соблюдать последовательность применения и проводить смену лекарственных

форм в зависимости от остроты и динамики кожного процесса; учитывать индивидуальные топические и возрастные особенности кожи [4,13,16].

Результаты и их обсуждение. Оценивая результаты назначения Мометазона детям и взрослым при атопическом дерматите, аллергическом дерматите, псориазе, отмечали ускорение эволюции клинических проявлений и сроков лечения. Случаев отсутствия эффекта и ухудшение течения заболевания на фоне проводимой терапии не зарегистрировано.

При местном использовании стероидосодержащих препаратов представляется возможным достижение главной терапевтической цели – купирования зуда, уменьшения воспалительных явлений в коже. Улучшение в кожном статусе, несомненно, положительно сказывается на психоэмоциональном состоянии пациентов, восстановлении трудоспособности и повседневной активности, что значительно повышает их качество жизни. Топическим глюкокортикостероидам отдают предпочтение, как врачи общей практики, так и дерматологи, поэтому данные препараты являются самыми часто назначаемыми в дерматологии. Успех терапии во многом определяется правильным выбором стероида с учетом его активности и методики применения в зависимости от характера, стадии течения, локализации дерматоза. Большое значение имеет правильный выбор лекарственной формы препарата, определяющей активность всасывания стероида и рациональность проводимой наружной терапии.

В то же время не следует забывать о побочных эффектах, которые могут проявляться местными и системными проявлениями. К местным побочным эффектам относятся: атрофия кожи, стрии (атрофические рубцы), телеангиоэктазии, периоральный дерматит, стероидные угри, гипертрихоз, активация вирусной, грибковой или бактериальной инфекции, нарушение трофики кожи, задержка регенерации, застойная гиперемия (розацеоподобный дерматит), геморрагическая пурпура, реактивный дерматит (транзиторное чувство жжения, зуда или покалывания), синдром отмены (макулопапулезная сыпь в месте аппликации), ахромия, развитие фотосенсибилизации, местная ишемия и другие [4,7,15].

Системные побочные эффекты могут возникнуть лишь при очень длительном и/или не рациональном применении топических глюкокортикостероидов на больших участках кожного покрова. Системная адсорбция глюкокортикостероидов может подавлять гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Такая супрессия служит причиной уменьшения выработки эндогенных кортикостероидов и может приводить к нарушению обмена углеводов и

нестабильности артериального давления. Следствием длительной супрессии может явиться атрофия коры надпочечников и синдром Кушинга. У детей недостаточность коры надпочечников приводит к замедлению роста. Однако терапевтический эффект топических стероидов при правильном их выборе и использовании значительно превышает вероятные побочные эффекты.

Общепринятой является классификация местных глюко-кортикостероидов по химическому строению и по активности. По выраженности терапевтического эффекта их оценивают, как слабые, умеренные, сильные и очень сильные [7]. В зависимости от химической структуры топические глюкокортикостероиды подразделяют на фторированные, дважды фторированные и нефторированные. Нефторированные глюкокортикостероиды по сравнению с фторированными, как правило, менее эффективны, но более безопасны в отношении развития побочных реакций в процессе терапии.

В настоящее время использование препарата, сравнимого по силе действия с фторированными глюкокортикостероидами, но обладающего менее выраженными побочными действиями, является чрезвычайно актуальным [17,19]. Таким топическим глюкокортикостероидом является Мометазон, у которого в химической структуре присутствует атом хлора, позволяющий совмещать высокую активность с отсутствием побочных эффектов, свойственным фторсодержащим препаратам. По сравнению с другими нефторированными глюкокортикостероидами он обладает высокой терапевтической эффективностью и по результатам клинических испытаний отнесен к классу сильнодействующих препаратов.

В состав Мометазона входит синтетический 17-гетероциклический кортикостероид – мометазона фуруоат. Включение в молекулу кортикостероида фуруоатного кольца придает Мометазону ряд положительных качеств, обеспечивая длительное действие после аппликации (в течение 25–30 часов). Это позволяет применять его один раз в сутки. Следует выделить еще одно важное свойство Мометазона – он, благодаря структурной модификации препарат, максимально ингибирует синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ–1, ИЛ–6). Таким образом, применение Мометазона следует расценивать как патогенетически обоснованное, поскольку именно провоспалительные цитокины являются ключевыми медиаторами воспаления в коже.

К отличительным особенностям Мометазона следует отнести высокую безопасность, так как он не вызывает атрофии кожи, гипертрихоза, фолликулитов – побочных действий, свойственных фторсодержащим препаратам. Кроме того, проникновение препарата и его метаболитов из кожи в кровь незначительно, время полужизни мало,

а связывание с транскортином велико, что определяет практическое отсутствие системных побочных эффектов (препарат не угнетает гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковую систему).

Важным отличительным свойством Мометазона является существование его в двух лекарственных формах (0,1% крем, который используется в острой и подострой стадиях воспаления и при мокнутии; 0,1% мазь, при подострой и хронической стадиях воспаления, при лихенификации и выраженной сухости кожи), что определяет возможность применения его на разных стадиях воспалительного процесса с различной локализацией. Обе лекарственные формы имеют хорошую основу, сохраняющую рН кожи. Мазь способствует оптимальному проникновению лекарственного вещества в кожу, не содержит аллергенов. Крем благодаря своему составу, созданному по типу масло в воде, концентрируясь в верхних слоях эпидермиса, позволяет мягко купировать острые воспалительные процессы. Основа крема дает возможность использовать его вместо применявшихся ранее примочек. Противопоказания для назначения Мометазона совпадают с противопоказаниями большинства топических кортикостероидов. К ним относятся индивидуальная непереносимость препарата, вирусная и бактериальная инфекции кожи, розацеа. Препарат не рекомендуется при беременности и кормлении ребенка грудью.

Выводы

Таким образом, мометазон, обладающий противовоспалительным, противозудным, сосудосуживающим и антипролиферативным действием, является препаратом выбора в терапии хронически протекающих стероидчувствительных дерматозов. Отсутствие побочных эффектов при правильном применении, безопасность, быстрое наступление положительного клинического эффекта, универсальных лекарственных форм, практически исключение системного действия, возможность назначения детям с 2 летнего возраста позволяет применять Мометазон в качестве современного местного глюкокортикостероида.

Литература

1. Аковбян В.А. Композиционные препараты для наружного лечения: преимущества очевидны. Клиническая дерматология и венерология. 2003 №4, с. 50—53
2. Андрашко Ю.В., Галникіна С.О. Сучасна концепція раціонального вибору топічного кортикостероїду // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2006. - № 4. - С. 38-41.
3. Белоусова Т.А. Рациональное применение наружных глюкокортикостероидов в общей клинической практике РМЖ, 2006, т.14, №29 (281), с.2090–2094

4. Белоусова Т.А. Современные подходы к наружной терапии аллергодерматозов. *Materia Medica*, 2002, №3–4. с.60–73
5. Козин В.М. Наружная фармакотерапия дерматозов:–2–ое изд. – Мн.:Выш.шк.,1988.–80с.
6. Коляденко В.Г., Короленко В.В. Проблема вибору топичного кортикостероїду в аспекті безпечності застосування // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2006. - № 3. - С. 61-63.
7. Коляденко В.Г., Чернишев П.В. Комбинированные препараты группы бетаметазона в лечении аллергодерматозов // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2007. - № 1. - С. 31-34.
8. Кутасевич Я. Ф. Современные подходы к применению топических глюкокортикостероидов // Журн. дерматол. и венерол. – 2000. – № 1. – С. 95–99.
9. Опарин Р.Б. Терапевтический диапазон топических стероидов. РМЖ, 2007, т. 15 №19 (300) с.1376–1378.
10. Основы наружной терапии болезней кожи. Васкулиты кожи. /Под редакцией Е.В. Соколовского.–СПб.:Сотис, 1999.–198с.
11. Петрова Г. А. Наружная кортикостероидная терапия дерматозов. – Нижний Новгород: НГМА, 2000. - 135 с.
12. Современная наружная терапия дерматозов. Под редакцией Н.Г. Короткого–Тверь:»Губернская медицина» 2001. – 528с.
13. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: диагностика и лечение. Под общ. ред. акад. РАМН, проф. Кубановой А.А. – м.: МЕДпресс-информ, 2006. – 672 с.
14. Чурюканов В.В, Белоусова Т.А, Горячкина М. В.Топические глюкокортикостероиды в дерматологии: представление о механизме действия, соотношение эффективности и безопасности. *Клин.дерм.и венер.* 2004, №3, с. 106—110.
15. Barnes P.J. Optimizing the anti-inflammatory effects of corticosteroids. *Eur Resp Rev* 2001;11:78:15–22.
16. Brazzini. B.Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology. *Am.J. Dermatol.* 2002, 3, 47–58.
17. Medansky R.S., Brody N.I., Kanof N.B. et al. Clinical investigations of mometasone furoate - a novel, nonfluorinated, topical corticosteroid // *Semin. Dermatol.* – 1987. - Vol. 6. – P. 94-100.
18. Miller J.M., Munro D.D. Topical corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use // *Drugs.* – 1980. –Vol. 14. - P. 119-134.
19. Swinehart J.M., Barkoff J.R. Dvorkin D. et al. Mometasone furoate lotion once daily versus triamcinolone acetonid lotion twice daily in psoriasis // *Int. J. Dermatol.* – 989. – Vol. 28. – P. 680-683.



BREAST SELF-EXAM AID – ПРОГРЕССИВНЫЙ МЕТОД В МАММОЛОГИИ

Самура Б.А., Деримедведь Л.В., Погорилец Е.А.
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Рак молочной железы на сегодняшний день является наиболее распространенной формой рака у женщин во всем мире. Среди причин смертности женщин рак груди занимает третье место после сердечно-сосудистых заболеваний и травматизма. Ежегодно у 50 тысяч женщин диагностируется рак молочной железы, и их число ежегодно увеличивается на 2-3%. Ряд исследователей сообщают, что женщины, у которых в роду были случаи заболевания раком груди, имеют троекратный риск заболевания. В тоже время, рак молочной железы - одно из немногих онкологических заболеваний, которое излечивается в начальных стадиях в 95% случаев. Риск заболеть раком груди намного выше у нерожавших женщин, у женщин, имеющих в анамнезе 2 и более аборта, а также у рожавших женщин, отказавшихся от грудного вскармливания, либо кормивших ребенка менее 6 месяцев.

Поэтому ранняя его диагностика является важнейшей составляющей в последующем лечении. В девяти случаях из десяти новообразования и изменения в тканях молочных желез женщины находят у себя сами. Поэтому специалисты рекомендуют не ожидать ежегодного посещения маммолога, а овладеть техникой самообследования груди, ведь, как известно, чем раньше обнаружена болезнь, тем легче она поддается лечению.

Начиная с 20 лет, все женщины должны проводить самостоятельный осмотра груди, регулярно посещать врача гинеколога и проходить маммографию. Заниматься самообследованием необходимо раз в месяц в один и тот же день, лучше всего на 6–7-й день менструального цикла, потому что в данный период молочные железы наименее чувствительны и не отечны. Тем, кто пользуется оральными контрацептивами, самодиагностику целесообразнее проводить в первый день после начала приема таблеток из новой пачки.

«Дерфилд Уретане», дочернее предприятие «Байер материал сайенс» в США, совместно с «BHS-Интернэшнл», в учреждении которого приняла участие актриса и певица, Оливия Ньютон-Джон, представили на международном рынке новый продукт, помогающий определить рак груди на ранней стадии -Breast self-exam aid. Breast self-exam aid или «Лив Эйд» – это запатентованный неинвазивный медицинский прибор,

подушечка из синтетического материала в форме сердца, призванный помочь женщинам при рекомендованном врачами регулярном самообследовании груди. Используя «Лив Эйд», женщины могут осуществлять самообследование молочных желез более удобным способом, который может увеличить вероятность выявления патологий молочной железы. Компонентами «Лив Эйд» являются «ручка и тело». В основном, «Лив Эйд» состоит из синтетических термопластических полиуретановых материалов производства «Байер» («Байер Материал Сайенс») и вспомогательного вещества – уретана, разработанного его дочерней компанией – «Дирфилд Уретан». «Ручка» состоит из дополнительной твердой смолы термопластических полиуретановых материалов. «Тело» состоит из двух слоев пленки термопластических полиуретановых материалов Дюрефлекс. Дирфилд разработал и создал уникальную пленку «Дюрефлекс»® специально для продукции «Лив Эйд», основанной на собственной разработке. Термопластическая полиуретановая пленка помогает сделать средство «Лив Эйд» более удобным в использовании, благодаря его мягкости, чувству комфорта, который он создает, и прочности. Между двумя слоями пленки находится природная, нетоксичная, бесцветная, прозрачная масляная жидкость (белое медицинское масло).

В Украине эксклюзивным дистрибьютором «Лив Эйд» является «ЕВРО-ФАРМА ИНТЕРНЕШИЛ»

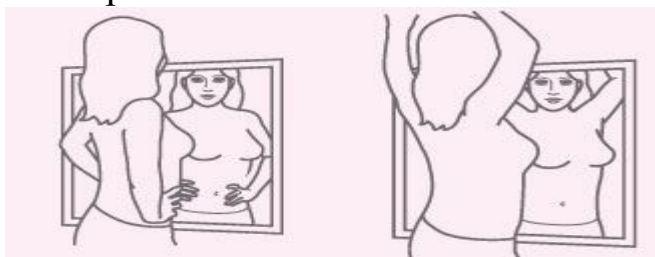


«Лив Эйд» сделан с использованием полиуретановой пленки DUREFLEX. Мягкая термопластичная полиуретановая пленка марки Dureflex®, которая выбрана для использования в LIV Aid, произведена Bayer MaterialScience LLC, Inc. на основании собственной формулы. «Лив Эйд» являясь эффективным инструментом повышения тактильной чувствительности уменьшает трение между пальцами и предназначен для самообследования молочной железы у женщин в течение года.

«Лив Эйд» прошло тестирование FDA; имеет запатентованный дизайн; не содержит латекса; его легко и удобно применять; можно использовать повторно ; не требует индивидуального подбора (один размер для всех).

Порядок работы с «Лив Эйд».

Этап первый. Встаньте перед большим зеркалом в хорошо освещенной комнате, вытянув руки вдоль пояса, и посмотрите на свою грудь. Проверьте, одинаковы ли обе молочные железы по форме, размерам, внешнему виду, нет ли каких-либо различий между ними. Затем тщательно осмотрите каждую грудь по отдельности. Насторожить должны, во-первых, любые изменения кожных покровов: покраснения, морщинистость, появление "апельсиновой корки", шелушение и тому подобное. Во-вторых, изменения формы соска или выделения из него, особенно кровянистые. Поднимите руки над головой и повторите осмотр.



Этап второй

Необходимо лечь, чтобы сгладить ткани молочной железы. Лучше всего поместить небольшую подушку под правое плечо. Положите вашу правую руку за голову так, что вы могли удобно изучить подмышечную область. Поместите «Лив Эйд» над областью молочной железы, которую вы хотите изучить в первую очередь. Пропальпируйте молочную железу всеми пальцами через «Лив Эйд». Как только вы изучите всю площадь, которая охватывается «Лив Эйд», переместите его в следующую зону. Важно, чтобы изучить всю область груди. Повторите весь цикл 3 раза, увеличивая давление каждый раз с использованием легких, средних и сильных форм давления.



Этап третий. Удалить подушку и положить ее под левое плечо. Повторите все этапы для проверки левой стороны.

Очень важно, что женщина понимала, что самообследование молочной железы не является заменой маммографии или клинического обследования груди у врача. Если во время обследования женщина обнаружила уплотнение, сморщивание или какие-либо другие проявления необходимо сразу обратиться к врачу.

Уход и хранение

Если «Лив Эйд» загрязняется, просто используйте мягкое мыло для его мытья, смойте теплой водой и дайте высохнуть. Храните «Лив Эйд» в

оригинальной упаковке при комнатной температуре. Не подвергайте воздействию света и тепла, как это может вызвать исчезновение фиолетового цвета. Никогда не ставьте «Лив Эйд» в микроволновую печь, чтобы нагреть устройство. Просто подержите устройство в руках, пока не достигнет комфортной температуры тела. Перед повторным применением промойте теплой водой.

Секція II

АСПЕКТИ ВИКЛАДАННЯ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ, ДИСЦИПЛІН У ВИЩИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДАХ

ТЕЗИ

ВИКЛАДАННЯ ПИТАНЬ МЕДИЧНОЇ ХІМІЇ НА ЦИКЛАХ ТЕМАТИЧНОГО УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОВІЗОРІВ

Ветютнева Н.О., Пилипчук Л.Б., Марусенко Н.А.,
Тодорова В.І., Буднікова Т.М., Радченко А.П.

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, м. Київ

Надзвичайно швидкі темпи зростання асортименту лікарських засобів на фармацевтичному ринку України вимагають від провізорів аптек постійного поглиблення знань та підвищення рівня компетентності щодо розуміння багатьох аспектів створення лікарського засобу, конструювання лікарської форми тощо. Все це актуалізує необхідність адаптації навчальних планів та програм циклів підвищення кваліфікації до проблем сучасності.

Кафедрою контролю якості і стандартизації лікарських засобів оновлені навчальні плани і програми циклів тематичного удосконалення провізорів, в які включені питання медичної хімії, предметом якої є пошук і структурний дизайн біологічно активних речовин, виявлення взаємозв'язку між хімічною структурою і фізіологічною активністю та вирішення зворотних завдань - конструювання необхідних структур із заданими властивостями. Науково-педагогічним складом кафедри створені методичні матеріали для забезпечення викладання відповідних розділів навчальної програми, у т.ч. принципи створення сполук-лідерів, оптимізація їх структури (створення синтетичної модифікації структури сполуки-лідера з метою підвищення його активності, зменшення токсичності і покращення селективності дії), шляхи створення лікарської речовини з метою покращення її фізико-хімічних і фармакокінетичних властивостей для забезпечення придатності лікарського засобу на основі цієї активної субстанції до клінічного використання, вивчення основ комп'ютерного молекулярного моделювання і конструювання ліків та ін.

Досвід викладання основ медичної хімії на етапі післядипломної підготовки провізорів довів, що завдяки інтегрованому підходу до формування у спеціаліста цілісного уявлення про лікарський засіб та

його фармакологічну дію, значно підвищується рівень професійного обслуговування населення в аптечних закладах.

СУЧАСНИЙ СТАН ВИКЛАДАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ В НАЦІОНАЛЬНОМУ МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ

Гайдай Г.Л., Ніженковська І.В., Ягупова А.С.
НМУ імені О.О. Богомольця, кафедра біологічної,
біоорганічної та фармацевтичної хімії, м Київ

Кафедра біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії в НМУ імені О.О. Богомольця затверджена опорною кафедрою в Україні у вивченні: основ біологічної та біоорганічної хімії, як однієї дисципліни в університеті. Теоретичні основи біоорганічної хімії інтегрує навколо себе курс хімії, який вивчається студентами на першому році навчання. Він узгоджений з програмою кафедр гістології та ембріології, анатомії людини, генетики та біології, патологічної фізіології та патологічної анатомії. На другому році навчання, а для студентів фармацевтичного факультету на третьому році – викладається курс біологічної хімії, в структурі якого наявні всі необхідні розділи для набуття фундаментальних теоретичних знань, оволодіння методичними прийомами біохімії, організації різноманітних форм самостійної роботи і ефективної перевірки рівня засвоєного матеріалу.

Велика увага приділяється удосконаленню навчального процесу, наближенню його до вимог медичної практики. У зв'язку з цим, на п'ятому році навчання для студентів стоматологічного, медико-психологічного, ФПЛЗСУ, фармацевтичного, медичних, факультетів та англomовних студентів читаються лекції з курсу клінічної біохімії; це – цикл, який заповнює розрив, що існував між знаннями, одержаними студентами на теоретичних кафедрах та вимогами клінік. Крім того, він виконує задачу інтеграції теоретичних знань студентів з біологічної хімії та створює цілісну уяву, як про окремі метаболічні шляхи, так і обмін речовин здорового організму й окремі механізми патологічних порушень при конкретних захворюваннях. Розглядаються біохімічні основи патогенезу атеросклерозу, цукрового діабету, ожиріння, хвороб ендокринної, імунної системи та сполучної тканини.

Цикл біологічної хімії включено в програму підвищення кваліфікації викладачів медичних вузів та коледжів. Так, викладання біологічної хімії на кафедрі здійснюється по вертикалі на першому, другому, третьому і п'ятому курсах та на етапі підвищення кваліфікації у викладачів з різних регіонів України та вузьких спеціалістів.

На кафедрі розроблена та впроваджена нова навчально-методична база для студентів, що навчаються за кредитно-модульною системою, на медичному, стоматологічному, медико-психологічному факультетах, а також - іноземних студентів англomовного відділення. В зв'язку з цим, посилилась увага щодо організації навчальних (лабораторно-практичних) занять, які проводяться українською, російською та англійською мовами.

Широко використовуються в педпроцесі дані біохімічних перетворень в організмі людини, що готує студентів до вивчення патології. Такі заняття розвивають вміння правильно проводити інтерпретацію результатів біохімічних досліджень і з'ясувати як механізми виникнення патологічних процесів в організмі, так і принципи їх корекції.

Вдало втілена на кафедрі державна програма, спрямована на контроль/перевірку навчання/знань та гарантію якості підготовки випускників-спеціалістів шляхом їх об'єктивного оцінювання – ліцензійний інтегрований іспит, що реалізується у формі письмового бланкового тестування по всій країні.

Під контролем викладачів, студенти ретельно вивчають матеріали збірників (стандартизовані тести для медичних ліцензійних іспитів [МЛІ]) «Крок - I Лікувальна справа», «Крок - I Фармація» та працюють в комп'ютерних класах. Результати оцінювання в навчальному закладі представлені середнім балом (конвертація традиційних оцінок в бали) кожного студента за поточне навчання, що свідчить про рівень засвоєння робочої програми і є обов'язковою передумовою та допуском до МЛІ. Підготовка студентів до цього іспиту - ефективний спосіб моніторингу, що здатний гарантувати якість професійної компетентності випускників.

В останні роки кафедрою створені та видані перші сучасні україномовні, російсько- та англomовні підручники й навчальні посібники для вищих медичних закладів. Останні видання містять розділи з імунології, біохімії м'язів, нервової та сполучної системи. Навчальний комплекс включає тести для кожного розділу зокрема та відповіді до них.

У зв'язку з цим є нагальна проблема створення уніфікованої програми з біохімії, яка б відобразила зміст дисципліни на всіх етапах викладання її в медичних університетах і врахувала б сучасні досягнення і перспективи науки.

СУЧАСНІ НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАСОБІВ

Горчакова Н.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Інноваційний розвиток та підвищення якості медичної освіти вимагають від професорсько-викладацького складу кафедри фармакології та клінічної фармакології ознайомити студентів з сучасним станом розвитку науки.

При читанні лекцій та проведенні практичних занять за темою «Фармакологія антигіпертензивних засобів» студентам представлена лише клінічна сучасна класифікація з вказівкою підгруп основних (діуретики, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II) і додаткових препаратів. При викладанні фармакодинаміки діуретиків необхідно, крім традиційного калійзберігаючого препарату спіронолактону, надати відомості щодо еплеренону, який зараз широко впроваджений в клінічну практику, також треба звернути увагу на новий петльовий діуретик торасемід, більш детально охарактеризувати механізми дії тіазидоподібного діуретику індапаміду. Крім гіпотензивного ефекту, розкривається спектр дії нових антагоністів кальцію, інгібіторів АПФ, антагоністів ангіотензину II. Серед додаткових препаратів більш детально зупиняємось на фармакодинаміці моксонідину та нового блокатору реніну – аліскирену. Крім того, студентам повідомляється фармакодинаміка блокаторів ендотеліну-I (бозентан, амбризентан тощо), які застосовують для лікування легеневої артеріальної гіпертензії.

При викладанні сучасних кардіотонічних засобів детально розповідається про складний механізм дії неглікозидного кардіотоніка левосимендана, згадуються препарати натрійуретичного пептиду, блокатори рецепторів аденозину та вазопресину. В лекції, присвяченій фармакології препаратів, які застосовують для лікування ішемічної хвороби серця, приділяється увага брадикардитичному препарату івабрадину, який за класифікацією належить до засобів, що знижують потребу міокарду в кисні. На лекціях звертається увага на кардіопротектори, такі як триметазидин та вітчизняні засоби – тіотриазолін, корвітин, кораргін, АТФ-лонг. Викладання сучасних аспектів фармакології серцево-судинних засобів сприяє більш високому рівню систематизації та засвоєння навчального матеріалу, мотивації до навчання і творчої діяльності.

**БІОЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИКЛАДАННЯ БЕЗПЕКИ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В КУРСІ ФАРМАКОЛОГІЇ**

Дяченко В.Ю., Горчакова Н. О., Савченко Н. В.
Кафедра фармакології та клінічної фармакології
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Основним методом лікування більшості захворювань є медикаментозна терапія, яка за даними ВООЗ займає 80—85% серед усіх видів медичної допомоги. На сьогоднішній день підготовка кваліфікованого лікаря, незалежно від спеціальності, неможлива без поглибленого вивчення фармакології та клінічної фармакології. Одним з завдань, що стоять перед викладачами вищих медичних навчальних закладів є формування у студентів біоетичного мислення і особистих біоетичних уяв, щодо раціонального призначення лікарських засобів (ЛЗ). Дотримання засад біоетики при призначенні препаратів в значній мірі залежить не тільки від обсягу знань механізмів дії, особливостей фармакокінетики та фармакодинаміки ЛЗ, але із урахуванням протипоказань до застосування і можливих побічних реакцій (ПР). Серед багатьох факторів, що впливають на наслідки ПР ЛЗ важливу роль відіграють помилки лікарів при наданні рекомендацій з раціональної фармакотерапії.

В зв'язку з цим на кафедрі фармакології і клінічної фармакології НМУ введений додатковий елективний курс лекцій та семінарських занять “Побічна дія ліків” студентам III курсу медичних факультетів. Узагальнені дані літератури та навчально-методичних посібників дозволили визначити сучасне поняття “ускладнення фармакотерапії” або “побічна дія ліків” та класифікувати їх на типи та групи, а також стали основою для розробки на кафедрі фармакології та клінічної фармакології НМУ навчальної робочої програми, планів лекцій та семінарських занять, тестових завдань формату А для проведення модульного контролю отриманих студентами знань. При читанні лекцій та проведенні семінарських занять по елективному курсу “Побічна дія ліків” варто акцентувати увагу студентів, що всі небажані побічні реакції, які викликають лікарські засоби доцільно об'єднати під загальним поняттям “ускладнення фармакотерапії” або “побічна дія ліків”. В клініко-фармакологічному аспекті всі небажані побічні реакції поділяють на 7 груп: алергічні реакції негайного і сповільненого типу дії; фармакотоксичні реакції; зміна імунобіологічних властивостей організму; ускладнення, зумовлені генетичними ензимопатіями; синдром відміни; побічні ефекти хронофармакологічного генезу; ускладнення, що виникають внаслідок фізико-хімічної та фармакологічної взаємодії ліків.

Позитивні результати “Крок-1” у студентів III курсу медичних факультетів 2009-2010 навчального року показали, що проведення

додаткового елективного курсу “Побічна дія ліків” не тільки доповнює, але і сприяє більш поглибленому засвоєнню теоретичної бази з фармакології та клінічної фармакології. Знання основних шляхів діагностики, профілактики та лікування ПР ЛЗ сприяють формуванню етичного ставлення студентів, як майбутніх лікарів, до пацієнтів, а також запобіганню негативних наслідків фармакотерапії і підвищенню якості медичної допомоги.

ОПТИМІЗАЦІЯ ВИКЛАДАННЯ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ ДИСЦИПЛІН У ВИЩИХ МЕДИЧНИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДАХ

Звягінцева Т.В., Федак Н.М., Миронченко С.І.

Харківський національний медичний університет, Харків

Сучасний етап розвитку освіти у вищих медичних навчальних закладах, урахувуючи перехід на кредитно-модульну систему, висуває нові вимоги до навчального процесу, особливо у викладанні медико-біологічних дисциплін. Корені фахової підготовки спеціалістів будь-якої медичної галузі беруть свій початок у вивченні циклу фундаментальних дисциплін, а ті, своєю чергою, забезпечують пріоритетність стосовно формування наукових знань. Саме професійна спрямованість сприяє усвідомленню студентами важливості засвоєння інформації для успішного оволодіння професією. Задача медико-біологічних дисциплін – дати студентам основу фундаментальних знань. Без активного використання знань із загальномедичних дисциплін викладання клінічних дисциплін є складним. До того ж в умовах посиленого інформаційного навантаження на студента зменшується час, відведений на ці заняття. Зростає роль самостійної роботи студентів на тлі зменшеної кількості годин загальної аудиторної роботи.

У зв'язку із цим важливою проблемою вищої медичної школи є оптимізація навчального процесу. Головне завдання викладачів медико-біологічних дисциплін полягає у викладанні предметів у зрозумілій та доступній формі з акцентом на самостійній підготовці. Самостійна робота є успішною за умов її навчально-методичного забезпечення. Основою організаційно-методичного забезпечення навчального процесу традиційно є навчально-методичні комплекси дисциплін. Один із основних напрямів організації самостійної роботи полягає у формуванні мотивації, тобто необхідності більше знати зі своєї спеціальності, глибше проникати в її проблеми й відшукувати їх рішення. Ефективність організації самостійної роботи студентів досягається завдяки забезпеченню всіма навчально-методичними засобами:

підручниками, навчальними й методичними посібниками, конспектами лекцій, інтерактивними навчально-методичними комплексами дисциплін, науковою літературою й періодичними виданнями, а також засобами самоконтролю (тести, пакет контрольних завдань та ін.). Також викладачу медико-біоло-гічних дисциплін слід шукати нових практичних підходів у викладанні свого предмета, які б стимулювали розвиток позитивної мотивації в студентів. Найбільш адекватними для цього визначено активні форми й методи навчання, що забезпечать формування відповідних умінь та навичок: аналіз конкретних ситуацій, розв'язування професійних задач, науково-дослідницька робота.

Одним із засобів оптимізації процесу навчання з медико-біологічних дисциплін у ВНЗ є застосування робочого зошита з друкованою основою, який охоплює всі теми навчальних програм. Цей зошит забезпечує реалізацію модульної технології, практичну спрямованість підготовки й ефективну організацію самостійної роботи студентів. Порівняно з підручником у робочому зошиті обсяг інформації менший, матеріал подано за допомогою схем, ілюстрацій, завдань, що значно полегшує оволодіння ним. Завдання укладено на основі системи проблемних запитань, які, своєю чергою, з'ясовуються студентами в процесі вивчення матеріалу. Взаємо-зв'язки інформації з різних медико-біологічних дисциплін, що знаходить своє відображення в робочих зошитах, також підвищують якість засвоєння знань і вмінь студентів.

Велика увага приділяється впровадженню інноваційних технологій, а саме унаочненню матеріалу. В арсеналі викладачів медико-біологічних дисциплін – лекції з мультимедійним супроводом, відеолекції, таблиці, схеми, електронні підручники. Комп'ютерні технології застосовуються з метою забезпечити самостійну роботу студентів, контролювати їх знання та вміння. Використання інформаційних комп'ютерних навчальних програм сприяє оптимізації навчального процесу, підвищує мотивацію навчання в студентів, надає нові технічні можливості викладачам під час викладання дисциплін.

Таким чином, оптимізація навчального процесу під час викладання медико-біологічних дисциплін зумовлює більш якісну підготовку студентів, наближує їх до реальної професійної інтеграції. Саме наявність обов'язкового базисного рівня підготовки студентів-медиків із фундаментальних предметів забезпечить позитивну мотивацію студентів та сприятиме підвищенню якості підготовки спеціалістів.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСВОЄННЯ СТУДЕНТАМИ НАВЧАЛЬНОГО МАТЕРІАЛУ З ФАРМАКОЛОГІЇ

Лісовий В.М., Звягінцева Т.В., Єрмоленко Т.І.
Харківський національний медичний університет, м. Харків

На сучасному етапі розвитку медичної освіти в Україні великого значення набуває професійна підготовка майбутніх лікарів. Головним завданням вищої медичної освіти є покращення якості надання медичної допомоги населенню. Тому підготовка студентів до майбутньої практичної діяльності лікаря повинна бути спрямована на якість засвоєння спеціальних знань та вмінь. Це у свою чергу забезпечується новими підходами до методики викладання, розробкою програм контролю знань та інше.

Викладання дисципліни фармакології студентам медичних факультетів має кінцевою метою якомога ретельніше підготувати їх до вивчення клінічних дисциплін і є важливим підґрунтям успішного їх засвоєння. Лікарські засоби, які є об'єктом вивчення фармакології, діють на різні структури через певні біохімічні механізми, змінюючи функції органів і систем з метою їх нормалізації. Розуміння цих складних процесів, при вивченні фармакології можна розглядати як зв'язок нової інформації з вже набутими в мережі знань з хімії, біохімії, фізіології, анатомії. Фармакологія ґрунтується на цих дисциплінах. Засвоєння навчального матеріалу визначається низкою чинників, як зовнішніх так і внутрішніх.

До зовнішніх відносяться – складність навчального матеріалу, умови навчальної діяльності. До внутрішніх – мотивація, ступінь адаптації до умов навчального процесу, інтелектуальна активність, а також психологічні особливості студента: емоційність, пам'ять, увага, розумові процеси, працездатність, втомленість. Процес засвоєння знань включає сприйняття та розуміння навчального матеріалу, запам'ятовування, зберігання, актуалізація (відтворення та використання в діяльності). Всі ці етапи тісно взаємопов'язані.

При сприйманні навчального матеріалу необхідним є одночасно його осмислення, розуміння матеріалу позитивно впливає на його запам'ятовування та актуалізацію, використання в діяльності та постійне переосмислення сприяють кращому зберіганню. На кожному етапі студенти зустрічаються з певними труднощами. Наприклад, на етапі розуміння матеріалу може виникати смисловий бар'єр, подолати який допомагають пояснення викладача. На етапі запам'ятовування, відтворення та використання набутих знань на практиці можуть виникнути смисловий, логічний та мовленнєвий бар'єри.

Наприклад, коли матеріал механічно запам'ятовується, а при розв'язуванні ситуаційних завдань або тестів студенти не можуть

використати свої знання через їх формальність, малодинамічність. Тому, найбільш продуктивним запам'ятовуванням є осмислене запам'ятовування головного змісту матеріалу.

На засвоєння навчального тексту впливають логіко-сміслова структура повідомлення та його інформативна насиченість, наочності та приклади, рівень знань студентів та їх уміння ефективно працювати з текстом. При засвоєнні навчального тексту слід враховувати, наскільки важливою для студента є тема, чи є у нього зацікавленість у даному матеріалі. Найбільш повно засвоюється та інформація, яку представлено в поєднанні друкованого тексту та наочності. На засвоєння текстової інформації суттєво впливає рівень читацької культури студента.

Поверхове «знімання» інформації не дає пізнавально-розвивального ефекту а уміння структурувати та переструктурувати інформацію дає можливість глибокого засвоєння тексту та здатність переосмислити нову інформацію на основі набутого досвіду.

Отже, осмислене читання є необхідною умовою ефективного опрацювання тексту та засвоєння знань. У вищих навчальних закладах значна кількість матеріалу дається студентам для самостійного опрацювання, тому самостійне читання відіграє велику роль у формуванні професійної свідомості майбутнього фахівця (Н.В.Чепелева). Стимулюючи пізнавальну роботу студентів як в аудиторії, так і за її межами, викладач створює підґрунтя для дослідницької роботи студентів. А елемент дослідництва є важливою складовою мотивації засвоєння знань.

Таким чином, комплексний підхід до навчання студентів з урахуванням їх особливостей, дозволяє максимально адаптувати студентів до навчального процесу, сформувати у них зацікавленість до вивчення фармакології з метою її більш глибокого розуміння, а отже і більш ефективного засвоєння знань.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПОТОЧНОЇ ТА ПІДСУМКОВОЇ УСПІШНОСТІ СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ І ПОКАЗНИКІВ СЕРТИФІКАТІВ ЗОВНІШНЬОГО НЕЗАЛЕЖНОГО ОЦІНЮВАННЯ

Сирова Г.О., Шаповал Л.Г., Грабовецька Є.Р.,
Шаповал О.В, Вакуленко Н.В.

Харківський національний медичний університет, м.Харків

Впровадження новітніх технологій навчання, що ґрунтується на нових підходах щодо подання та засвоєння знань, потребує нових,

сучасних методів їх вимірювання та оцінювання.

У роботах обговорюється впровадження тестових технологій оцінювання в медичній освіті. В той же час залишається невивченим і не проаналізованим зв'язок між успішністю студентів-медиків та балами сертифікатів зовнішнього незалежного оцінювання (ЗНО) і атестатів про середню освіту.

Результати ЗНО зараховують як результати державної підсумкової атестації і як результати вступних іспитів до вищих навчальних закладів. З 2004 року за підтримки міжнародних і громадських організацій система ЗНО формується в Україні і здійснюється Українським центром оцінювання якості освіти у співпраці з місцевими органами управління освітою.

Пошук досконалих методів вимірювання рівня знань учнів, а в подальшому студентів ВНЗ на сучасному етапі розвитку інформаційних технологій набуває надзвичайної актуальності, оскільки об'єктивізація процесу вимірювання, забезпечуючи зворотній зв'язок, дає можливість координувати цей розвиток. Отже, об'єктивні та точні методи вимірювання та оцінювання знань стануть однією з рушійних сил наукового прогресу.

Порівняльний аналіз значення рівня знань, які використовуються у сучасній педагогіці – усного опитування, письмової роботи, дискусії та тестування, свідчить про те, що останній метод, більше, ніж інші, відповідає критеріям якості при визначенні теоретичних знань, умінь та навичок.

Використання тестів у навчальному процесі надійно увійшло у світову педагогічну практику. В Україні цей процес також набуває сили: розвиваються наші уявлення про призначення та педагогічні можливості тестів, форм тестів, формати запитань, методи обробки результатів тестування та їх інтерпретації.

Метою роботи є здійснення порівняльного аналізу залежностей поточної успішності та результатів тестового іспиту студентів-медиків від сертифікатів ЗНО та атестатів про середню освіту.

Як первинні дані в роботі використано результати поточної успішності та результати тестового іспиту для студентів 1-го курсу Харківського національного медичного університету з курсу

«Медична хімія» (Модуль 1).

Аналіз включає такі головні етапи: оцінка за вибірковими даними залежності результатів «вхідного» контролю та результатів сертифікатів ЗНО; оцінка залежності результатів вхідного контролю та результатів поточного контролю модулю 1; оцінка залежності результатів поточної успішності та результатів підсумкового модульного тестового контролю.

Для проведення аналізу розглядалась вибірка на основі 240 студента 1-го курсу медичного факультету та 73 студентів

стоматологічного факультету.

Порівняння результатів ЗНО тестування з результатами вхідного контролю (по матеріалу середньої школи) показало, що у переважній більшості студентів результати вхідного контролю відповідають сертифікату зовнішнього незалежного тестування, а саме у 220 студентів, що складає 91%. Але 20 студентів (9%) виконали завдання менше ніж на 50%.

Аналіз результатів атестатів та поточної успішності студентів показав, що зв'язок балів атестатів про середню освіту з поточною успішністю студентів достатньо високий (більш 80%), що найімовірніше пов'язано з достатньою мотивацією студентів до опанування даної дисципліни.

Найбільшу силу мають причинно-наслідкові зв'язки атестатів про середню освіту з поточною успішністю студентів, але є переваження поточної успішності над підсумковим модульним контролем.

Такий аналіз дозволяє внести корективи до банку тестових завдань І та ІІ рівнів складності та питань індивідуальної співбесіди для студентів відмінників.

ДОСВІД ВИКЛАДАННЯ ДИСЦИПЛІНИ „ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА” МАГІСТРАНТАМ СПЕЦІАЛЬНОСТІ „КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”

Яковлева Л.В., Герасимова О.О., Бездітко Н.В.,
Міщенко О.Я., Ткачова О.В., Кириченко О.М.
Національний фармацевтичний університет, м Харків

Впровадження принципів доказової медицини в медичну практику багатьох країн світу, в тому числі і України, підвищує вимоги до професійної підготовки безпосередніх консультантів лікарів - клінічних провізорів.

З цієї мети в Національному фармацевтичному університеті до навчального плану магістрів спеціальності „Клінічна фармація” введена дисципліна „Доказова медицина”. В ході вивчення дисципліни магістранти засвоюють принципи, методологію та основні положення доказової медицини, знайомляться з видами клінічних досліджень різного дизайну та підходами до аналізу їх результатів, показниками ефективності та величини ефекту медичних втручань, джерелами доказової інформації (систематичними оглядами, мета-аналізами, доброякісними клінічними рекомендаціями, електронними медичними базами даних), підходами до збору, аналізу, узагальнення та інтерпретації наукової та клінічної інформації з позицій доказової медицини.

Згідно з робочою програмою дисципліни видами навчальних занять є лекції та семінари. З метою кращого засвоєння матеріалу при проведенні лекцій використовується мультимедійне супроводження, таблиці, а також

інтерактивні методи навчання. На семінарських заняттях магістранти роблять короткі доповіді за змістом рефератів з проблемних питань дисципліни, а також проводять пошук наукової інформації у періодичних науково-медичних виданнях та в електронних медичних базах даних, дають оцінку цій інформації та придбають навички використання останньої для вибору оптимального лікарського препарату для певного пацієнта при вирішенні ситуаційних завдань.

За результатами анкетування магістрантів спеціальності «Клінічна фармація», яке проводили протягом 5 років викладання дисципліни «Доказова медицина» у НФаУ, 97 % респондентів вважають дану дисципліну однією з найбільш необхідних для успішної професійної діяльності клінічного провізора.

СТАТТІ

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ КОРЕКТОРІВ МЕТАБОЛІЗМУ У ВИКЛАДАННІ ПРОВІЗОРАМ-ІНТЕРНАМ НА ФАКУЛЬТЕТІ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ.

Білай І.М., Войтенко Г.М., Рижов О.А., Дарій В.І., Білай А.І., Стец Р.В., Пругло Є.С., Райкова Т.С., Бушуєва І.В., Зарічна Т.П., Демченко В.О., Кандибей Н.В., Резніченко Ю.Г., Пашко О.Є.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Викладач використовує сучасні дані по питанням молекулярної та субмолекулярної регуляції клітинного метаболізму, повинен підкреслити, що одним з проявів порушень функцій клітин є зміна метаболізму, яка проявляється відхиленнями у синтезі й кумуляції енергетичних субстратів, білкових комплексів, накопиченням продуктів метаболізму. Все це призводить до порушень специфічних функцій клітини, тому окрім лікування основного захворювання необхідно проводити корекцію метаболічних процесів.

Контроль готовності студентів до засвоєння умінь поточного заняття. Контрольні питання та ситуаційні завдання, що пропонуються провізорам-інтернам, повинні стосуватися не тільки фармакології зазначених груп лікарських засобів, але також загальних особливостей порушення вуглеводного, білкового та енергетичного обміну. Необхідно акцентувати увагу провізорів-інтернів на місце цих порушень у розвитку різних захворювань. Деякі види порушень обміну речовин (заліза, сечової кислоти, ліпідів та ін.) представляються більш специфічними, оскільки мають певні клінічні прояви. Необхідно звернути увагу на фактори, що визначають первинний вибір коректорів

метаболізму, режиму їх дозування, застосування та інтерпритації методів контролю, профілактики і корекцію побічних ефектів. Необхідно акцентувати увагу провізорів-інтернів на тому, що вибір лікарських засобів часто повинні носити, серйозний характер, враховуючи взаємність різних видів обміну. Доза, кратність призначення та інші складові частини режиму дозування повинні бути пов'язані з функцією органів біотрансформації та виділення. Вибираючи зазначені препарати провізор-інтерн повинен використовувати їх відмінності за такими ознаками:

А. По напрямку дії:

- I. Активатори метаболізму;
- II. Гіполіпідемічні засоби;
- III. Антиподагричні засоби;
- IV. Препарати, які застосовуються для лікування анемії;

Б. По механізму дії:

- I. Пластичні або субстратні;
- II. Вітаміни, коферментні препарати та інші регулятори метаболізму клітинного рівня;
- III. Гормональні регулятори обмінних процесів (регулятори системного рівня)

Лікарські засоби системного рівня діляться на препарати, які переважно впливають на:

- А. Вуглеводний обмін (глюкоза, фруктоза);
- Б. Жировий обмін (ненасичені жирні кислоти);
- В. Білковий обмін (амінокислоти, незамінні амінокислоти);
- Г. Мінеральний обмін (мікро-і макроелементи);

Вітамінні і коферментні лікарські засоби по фармакохімічним властивостям діляться на:

- А. Водорозчинні;
- Б. Жиророзчинні;
- В. Аденілові нуклеотиди;
- Г. Інші вітамінні та коферментні препарати;

Крім того їх можна розділити за переважного впливу на той чи інший вид обміну:

1. Вуглеводний обмін (вітаміни групи В, С та ін);
2. Жировий обмін (жиророзчинні вітаміни А, Е, групи В, карнітин, ліпоева кислота та ін);
3. Мінеральний обмін (фосфор, кальцій)-вітамін Д;
4. Білковий обмін (фолевая кислота, В12, В6, аденілові нуклеотиди та інші).

Препарати заліза поділяються:

- А. По валентності заліза:

- I. Препарати двовалентного заліза;
- II. Препарати тривалентного заліза;
- Б. За хімічною структурою речовини, зв'язаної з залізом:
 - I. Неорганічні речовини;
 - II. Органічні речовини;
 - В. По кофіцієнту засвоєння заліза при оральному прийомі:
 - I. Відносно високий (понад 15%);
 - II. Середній (10-15%);
 - III. Відносно низький (менше 10%).

Гіполіпідемічні лікарські засоби;

- 1. Блокуючі вивільнення холестерину та інших ліпідів;
- 2. Знижують синтез холестерину та інших ліпідів;
- 3. Руйнують ліпіди;
- 4. Змішаного типу дії;

Антиподагричні лікарські засоби:

- 1. Впливають на синтез сечової кислоти;
- 2. Посилюють виведення сечової кислоти (придушення реабсорбції сечової кислоти в канальцях нирок).

Формування умінь самостійно проводити вибір коректорів метаболізму, режиму їх дозування, оцінювати їх ефективність і безпеку, проводити профілактику і корекцію їх побічних ефектів.

1. Експертна оцінка історій хвороби. З цією метою викладач надає кілька варіантів історій хвороби хворих, що страждають на подагру, гіперліпідемію, залізодефіцитною анемією, дистрофією міокарду метаболічного генезу, жировою дистрофією печінки порушенням харчування і т.д. Відповідаючи на всі поставлені питання, студенти повинні використовувати основні показники, характеризують стан порушеного обміну речовин і їх динаміку в процесі застосування досліджуваної групи лікарських засобів.

2. Безпосередньо у хворого можливо провести дослідження судинорозширювальної дії нікотинової кислоти, фосфадену, АТФ. З цією метою оцінюється динаміка периферичної реовазограми кінцівки до і після парентерального введення одного із зазначених препаратів. Паралельно з цим провізор-інтерн знімає ЕКГ, вимірює артеріальний тиск. За отриманими даними, він може відзначити початок, максимум і тривалість ефекту у конкретного хворого, зіставити їх з літературними даними і пояснити причини можливих відмінностей.

3. При наявності хворих із залізодефіцитною анемією напередодні занять досліджується кількість гемоглобіну, еритроцитів, ретикулоцитів і парентерально призначається один з препаратів заліза. Повторно в кінці заняття визначаються зазначені показники і оцінюється ефект першої дози.

4. Вивчення впливу кокарбоксілази у хворого з цукровим діабетом на динаміку кислотно-лужного стану, лактату, рівня цукру в крові. З цією метою досліджуються зазначені показники в початковому стані, потім внутрішньовенно вводиться 100 мг кокарбоксілази та через 5-15-45 хвилин зазначені показники досліджуються повторно.

Література

1. Білай І.М. Методичні рекомендації щодо складання протоколу ведення хворого, проведення раціональної і безпечної фармакотерапії у клінічній лікарні для провізорів-інтернів/ Білай І.М.- Запоріжжя, 2010.- 12 с.
2. Зупанец І.А. Фармацевтическая опека: атлас / И.А.Зупанец, В.П. Черных, В.Ф. Маскаленко [и др.] // К.: «Фармацевт практик», 2004.- 192 с.
3. Фармацевтическая опека: Практическое руководство для провизоров и семейных врачей/ И.А.Зупанец, В.П. Черных, В.Ф. Маскаленко [и др.] / Х.: «Золотые страницы», 2003.- 64 с.

МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ВИКЛАДАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ ПРОВІЗОРАМ-ІНТЕРНАМ: КУРАЦІЯ ХВОРИХ ТА НАПИСАННЯ ПРОТОКОЛУ З БЕЗПЕЧНОГО ТА ЕФЕКТИВНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ.

Білай І.М., Дарій В.І., Рижов О.А., Райкова Т.С., Пругло Є.С.,
Білай А.І., Бушуєва І.В., Стец Р.В., Демченко В.О., Зарічна Т.П.,
Кандибей Н.В., Резніченко Ю.Г., Красько М.П.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Мета праці - показати значення курації хворих провізорам-інтернам фармацевтичного факультету і написання ними протоколу ведення хворого та проведення раціональної і безпечної клінічної фармації в клінічній лікарні.

За родом своєї діяльності провізор безпосередньо контактує з хворими, допомагає їм у виборі лікарських засобів (безрецептурна група препаратів); при необхідності надає першу медичну допомогу, бере участь в контролі ефективності та безпечності клінічної фармації окремого хворого. Наразі високі вимоги до рівня підготовки провізорів в галузі клінічної фармації диктують постійну необхідність у розвитку навичок деонтологічного спілкування з хворими, вмінні зібрати анамнез хворого з метою складання раціональної схеми проведення безпечної клінічної фармації.

План написання протоколу.

I. Загальні відомості про хворого (паспортні дані).

Прізвище, ім'я, по батькові. Дата і рік народження. Стать. Професійний шлях. Дата прийняття в клініку. Дата виписки з клініки.

II. Скарги.

Докладний опис скарг пацієнта під час курації та прийняття в стаціонар.

III. Опитування по системах.

1. Загальний стан: слабкість, підвищення температури, озноби, набряки, свербіння, жовтяниця, зміни з боку органів руху тощо.

2. Органи дихання: носові кровотечі, стан нюхової функції, кашель, задишка, болі в грудях тощо.

3. Серцево-судинна система: серцебиття, болі в ділянці серця тощо.

4. Органи травлення: диспептичні явища, тяжкість і болі в животі тощо.

5. Печінка: болі в правому підребер'ї, їх характер тощо.

6. Сечостатева система: болі в ділянці нирок. Сечовий міхур - відчуття тяжкості в надлобковій ділянці, сечовипускання - безболісне, вільне тощо.

7. Нервова система: настрій спокійний або дратівливість, апатія, пам'ять, сон, головні болі тощо.

8. Органи чуття: зір, слух тощо.

IV. Анамнез хвороби.

Провізор-інтерн уточнює, коли пацієнт відчув нездужання. Захворювання почалося гостро або поступово. Що, на думку хворого, стало причиною захворювання. Чи звертався до лікаря і коли або лікувався самостійно. З'ясувати, які лікарські препарати приймав хворий для лікування. Якщо лікувався в стаціонарі, то виписався з погіршенням чи ні. Коли і з яких скарг почалося останнє погіршення самопочуття і у зв'язку з чим (причина) і т.д.

V. Анамнез життя.

У цьому розділі відображається життєвий шлях хворого, трудова діяльність, наявність професійних шкідливостей, режим праці. Наголошуються перенесені у минулому захворювання, залишкові явища після них. Особливу увагу звертають на туберкульоз, часті ангіни, "простудні захворювання", вірусний гепатит, шкідливі звички, спадкові захворювання у батьків і найближчих родичів.

VI. Алергологічний та лікарський анамнез.

Ретельно збирається і алергологічний анамнез: алергічні реакції на лікарські засоби (вказати які), харчові і природні речовини, форма появи алергічних реакцій (анафілактичний шок, алергічний висип, її характер, набряк Квінке і т.д.), вказується, яке лікування проводилося у зв'язку з алергічною реакцією, його ефективність.

З'ясовують і описують алергічні реакції на ліки, харчові продукти та інші речовини, що мали місце в анамнезі.

VII. Дані об'єктивного дослідження.

Об'єктивні дані, отримані лікуючим лікарем і записані в історію хвороби, детально описуються провізором-інтерном в протоколі. В кінці цього розділу дається докладний опис суті, механізму виникнення, клінічного значення виявлених лікарем фізикальних характеристик й симптомів.

VIII. Додаткові дані методів дослідження з інтерпретацією результатів.

Наводяться результати лабораторних та інструментальних методів дослідження з обов'язковою їх оцінкою (норма, патологічні зміни - в чому вони полягають).

Особлива увага приділяється оцінці органів, що визначають фармакокінетику: печінки (печінкові проби - білірубін, тимолова проба, АЛТ, АСТ, альбумін), нирок (рН сечі, клубочкова фільтрація і канальцева реабсорбція, креатинін, сечовина крові, проба по Зимницькому). При виявленні патологічних змін висловлюється думка про можливий їх вплив на фармакокінетичні процеси і фармакодинаміку ліків.

IX. Клінічний діагноз з описом етіології, патогенезу, клінічних проявів, принципів лікування виявлених лікарем захворювань.

X. Клінічна фармація.

Провізори-інтерни описують напрямки лікарської терапії (етіотропна, патогенетична, симптоматична). Аналізуються призначені хворому препарати, виділяються базисні. Описуються їх основні фармакодинамічні ефекти і фармакокінетичні особливості.

XI. Побічна дія препаратів.

Перераховуються небажані ефекти, властиві призначеним лікам. Якщо клінічна фармація супроводжувалася появою небажаних ефектів, то з'ясовується можлива причина їх виникнення і механізм розвитку ефектів в конкретній ситуації.

XII. Оцінка характеру можливих взаємодій препаратів.

Шляхом попарного зіставлення препаратів, які призначені хворому, оцінюється можливість та вірогідність їх взаємодії. Уточнюється характер взаємодії (синергізм, антагонізм, індиферентність) і механізм: фізико-хімічні (у шприці, інфузаті), фармако-кінетичні (при всмоктуванні, зв'язок з білками плазми, в процесі біотрансформації, елімінації), фармакодинамічні (конкуренція за рецептори, вплив на медіатори, зміну чутливості рецепторів), фізіологічні (дія на різні органи і тканини, тотожні частині однієї і тієї ж фізіологічної системи).

Пропонуються заходи профілактики можливих небажаних ефектів взаємодії лікарських засобів.

XIII. Вибір параметрів оцінки ефективності і безпеки клінічної фармації.

На основі знання індикаторів, що надійно характеризують перебіг патологічного процесу, і ясного розуміння мети лікування визначаються достовірні параметри оцінки ефективності клінічної фармації хворих в конкретній клінічній ситуації.

Параметри безпеки призначеної клінічної фармації формулюються на підставі даних про можливі небажані ефекти лікарських засобів, що приймаються.

XIV. Щоденники динамічного контролю ефективності і безпеки клінічної фармації.

На основі щоденної реєстрації вибраних параметрів ефективності у вигляді графіка або таблиці відображається динаміка змін цих показників в ході медикаментозної терапії.

Звертається увага на: адекватність добової дози; адекватність разової дози і кратність прийому; вираженість і достатність ефекту на день обстеження; наявність небажаних ефектів препаратів, які використовують.

XV. Виписати призначені хворому препарати у вигляді рецептів.

Оформлені протоколи клінічної фармації захищаються провізорами-інтернами на заняттях.

Висновки

Робота провізорів-інтернів фармацевтичного факультету із хворими і написання ними протоколу з ефективного та безпечного застосування лікарських засобів значно поліпшує засвоєння розділів курсу клінічної фармації і сприяє поліпшенню практичних навичок з раціонального вибору препаратів, режиму дозування, складання схеми лікування, забезпечення контролю ефективності медикаментозної терапії і безпеки лікування.

Література

1. Білай І.М. Методичні рекомендації щодо складання протоколу ведення хворого, проведення раціональної і безпечної клінічної фармації у клінічній лікарні для провізорів-інтернів/ Білай І.М.- Запоріжжя, 2010.- 12 с.
2. Зупанец І.А. Фармацевтическая опека: атлас / И.А.Зупанец, В.П. Черных, В.Ф. Маскаленко [и др.] // К.: «Фармацевт практик», 2004.- 192 с.

3. Зупанец І.А. Фармацевтическая опека: Курс лекций для провизоров и семейных врачей/ И.А. Зупанец, В.П. Черных, С.Б. Попов [и др.]// Х.: «Мегаполис», 2003.- 608 с.

МЕТОДОЛОГІЧНІ ТА ПРАКТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ ПРОВІЗОРАМ-ІНТЕРНАМ

Білай І.М., Дарій В.І., Рижов О.А., Райкова Т.С., Пругло Є.С.,
Бушуєва І.В., Стец Р.В., Демченко В.О., Зарічна Т.П.,
Кандибей Н.В., Білай Н.М., Резніченко Ю.Г.,
Красько М.П., Остапенко А.О.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

За роки викладання клінічної фармації налагодилася наступність в підготовці до цього важливого для провізора предмету. Вивчивши фармакологію, провізори-інтерни переходять до оволодіння предметом фармакотерапія, а потім і збагнення клінічної фармації. До основи програми з клінічної фармації покладена кваліфікаційна характеристика провізора за фахом "Загальна фармація".

Задля підвищення якості знань розроблена єдина структура практичного заняття, яка включає контроль початкового і кінцевого рівнів знань, самостійну роботу і практичну частину [1].

Метою роботи є висвітлення значення й особливостей виконання самостійної роботи і практичної частини на заняттях при підготовці провізорів-інтернів.

Завданням практичної частини є формування навичок, необхідних для діяльності провізора у сфері забезпечення лікарів інформацією з клінічної фармації для оптимізації її раціонального застосування.

Провізор повинен орієнтуватися в питаннях, що вирішуються лікарем при проведенні терапії. Якісна клінічна фармація конкретного хворого в клінічній ситуації залежить від кваліфікації провізора, його уміння грамотно контролювати ефективність і безпечність лікарських засобів. На заняттях робиться основний акцент на повчальні форми практичної роботи, на активізацію навчально-пізнавальної діяльності.

Самостійна робота вимагає інформаційно-пошукової роботи [2]. Провізори-інтерни заповнюють відповідні рубрики або проводять аналіз інформаційних таблиць, складають рекомендації щодо раціонального комбінування препаратів, взаємодії ліків і їжі, профілактики ускладнень клінічної фармації, описують симптоми отруєнь і складають перелік лікарських засобів, необхідних лікарю швидкої допомоги для лікування невідкладних станів, замальовують

схеми механізмів регуляції патологічних процесів до точок фармакодинамічних ефектів відповідних лікарських препаратів, обґрунтовують і пропонують лікарям адекватні засоби заміни за відсутності їх в аптеці, здійснюють вибір ліків для лікування конкретних хворих при різних захворюваннях.

Виконання провізорами-інтернами практичної частини перед-бачас рішення ситуаційних задач, роботу над творчими завданнями, проведення ділових ігор. Ці форми практичної роботи сприяють розвитку навичок користування літературою, умінню узагальнювати і використовувати знання для вирішення професійних завдань.

На практичному занятті демонструють хворих відповідно до теми заняття з відповідною патологією. Знайомляться з апаратурою, яка використовується для оцінки ефективності і безпечності клінічній фармації. Проводять аналіз лікарської рецептури на сумісність препаратів і прогнозують можливість розвитку побічних ефектів лікарських засобів і їх клінічних видів з урахуванням особливостей патологій у даного хворого. Аналізують карти динамічного контролю ефективності і безпечності лікарської терапії, історії хвороби на предмет оцінок якості тих призначень, що проводяться лікарями, з метою контролю безпеки лікарської терапії [3].

Вибір найбільш ефективного і максимально безпечного для хворого лікарського засобу, оптимального способу введення і дозування препарату, частоти його застосування може вирішуватися за допомогою ситуаційних завдань. Основою ситуаційного завдання є побудова оптимальної моделі клінічної ситуації, найбільш характерної для терапевтичного хворого. Крім того, ситуаційні завдання включають питання механізму розвитку захворювань, уміння надати першу допомогу хворому, тактики провізора в конкретній клінічній ситуації, питання побічної дії і взаємодії лікарських засобів, етики і деонтології провізора, уміння провізором визначати конкретний патологічний стан.

Деякі завдання присвячені взаємовідношенням лікаря, хворого і провізора, зокрема, запобіганню випадкам відмови у відпусканні лікарських засобів. Звичайно на одне заняття одна тема включає від 5 до 9 ситуаційних завдань.

Таким чином, введення подібних завдань в навчальну практику дало можливість активізувати навчально-практичну діяльність провізорів-інтернів і підвищити якість засвоєння навчального матеріалу з курсу клінічної фармації.

Викладання клінічної фармації вимагає застосування разом з традиційними розробками і курацією хворих різноманітних форм проведення занять, що підвищують якість засвоєння провізорами-інтернами предмета клінічної фармації.

Одним з ефективних методичних підходів у викладанні клінічної фармації є проведення на заняттях ділових ігор з розігруванням ролей, моделюванням ситуацій, в яких беруть участь лікар, хворий і провізор.

При розборі конкретної клінічної ситуації, що вимагає глибоких знань фармакодинаміки і фармакокінетики лікарських засобів, їх побічної дії, комбінацій і черговості введення, всю групу провізорів-інтернів ділимо на "спеціалізовані бригади", що "надають допомогу хворому". В умовах, максимально наближених до практичної діяльності, провізори-інтерни активно працюють, багато дискутують, помиляються і виправляють помилки, знаходячи правильні шляхи рішення ситуації. Якість виживаності знань після такого методу проведення практичних занять набагато вища, ніж при стандартній його схемі, що дозволяє інтенсифікувати процес навчання, надати йому творчий характер, зацікавити провізорів-інтернів, наблизити навчання до реальних клінічних ситуацій.

Важливим у підготовці провізорів-інтернів є сумісні з лікарями і викладачем консультативні обходи в госпітальному відділенні і прийоми в поліклініці. З кожної теми практичного заняття проводиться демонстрація тематичних хворих і клінічний розбір, що сприяє досягненню навчальної мети про необхідність визначення найбільш раціонального рішення конкретного практичного завдання з лікарської терапії.

Крім того, на заняттях до декількох провізорів-інтернів прикріплюється один тематичний хворий. Огляд і опитування дозволяють провізорам-інтернам оцінити конкретну клінічну ситуацію, заздалегідь визначити, від яких захворювань страждає пацієнт, а також аргументувати напроми клінічній фармації, зробити вибір оптимальних лікарських засобів даному хворому.

Суб'єктивні і об'єктивні відомості про хворого, а також аналіз історії хвороби і листа призначення дозволяють закріпити знання з теми, що вивчається, наочно запам'ятати і використати у своїй подальшій практичній діяльності інформацію, одержану на занятті.

Одним з нових типів практичних завдань є проведення експертної оцінки листів призначень в історії хвороби або вищезгаданих протоколах, оформлених провізорами-інтернами. У роботі ставляться завдання: оцінити правильність вибору лікарських засобів, їх комбінацій з урахуванням форми, стадії хвороби, супутньої патології та інших індивідуальних особливостей організму і внести в лікування свої корективи. Провізори-інтерни відображають дані своєї роботи в узагальненні за експертною оцінкою, де вони детально вказують на наявні помилки в призначеннях лікарів і вносять свої пропозиції з

оптимізації лікування хворих, представлених по історіях хвороби і протоколах ефективності і безпеки медикаментозної терапії.

Висновки

1. Спираючись на залишкові знання з патології, нормальної фізіології, мікробіології, біохімії, фармхімії, гістології і анатомії, а також фармакології, провізори-інтерни вивчають етіопатогенез, клінічну картину, основні напрямки і принципи клінічної фармації захворювань. У закріпленні цих знань важлива роль відводиться практичній роботі провізора-інтерна, направленої на формування уміння та навичок, необхідних провізору для забезпечення лікарів інформацією з клінічної фармакології.

2. Виконання творчих завдань, розв'язання ситуаційних задач, проведення ділових ігор, курація хворих, аналіз карт динамічного контролю клінічної фармації, оформлення протоколу ведення хворого і раціональної, безпечної фармакотерапії в клінічній лікарні дозволить поліпшити якість підготовки провізорів-інтернів до самостійної практичної діяльності.

Література

1. Білай І.М. Методичні рекомендації щодо складання протоколу ведення хворого, проведення раціональної і безпечної фармакотерапії у клінічній лікарні для провізорів-інтернів / Білай І.М.- Запоріжжя, 2010.- 12 с.
2. Зупанец І.А. Фармацевтическая опека: атлас / И.А.Зупанец, В.П. Черных, В.Ф. Маскаленко [и др.] // К.: «Фармацевт практик», 2004.- 192 с.
3. Фармацевтическая опека: Практическое руководство для провизоров и семейных врачей / И.А.Зупанец, В.П. Черных, В.Ф. Маскаленко [и др.] / Х.: «Золотые страницы», 2003.- 64 с.

ПРОВЕДЕННЯ ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ ДЛЯ ПРОВІЗОРІВ-ІНТЕРНІВ ПО КЛІНІЧНІЙ ФАРМАЦІЇ ДІУРЕТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Білай І.М., Дарій В.І., Войтенко Г.М., Білай С.І., Рижов О.А.,
Райкова Т.С., Бушуєва І.В., Стец Р.В., Демченко В.О., Пругло Є.С.,
Зарічна Т.П., Кандибей Н.В., Резніченко Ю.Г., Серіков В.І.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Необхідно відмітити, що порушення водно-сольового обміну та інших станів, які потребують використання діуретичних

лікарських засобів, часто зустрічається у практичній медицині. Викладач повинен на клінічних зразках довести, що уявна простота вибору препарату вказаної групи помилкова. Використання їх без знань фармакодинаміки та фармакокінетики та обліку функціонального стану хворого є основною причиною їх неефективності, розвідку швидкої резистентності до них та побічних ефектів.

Контроль готовності провізорів-інтернів до засвоєння умінь поточного заняття. Відповіді на питання, ситуаційні завдання, співбесіда з провізорами-інтернами повинні ставити перед собою мету з'ясувати рівень знань студентів з питань регулювання водно-електролітного обміну, умінню правильно вибрати і інтерпретувати методи оцінки стану водно-електролітного обміну знання основних аспектів фармакологічної дії діуретичних лікарських засобів. Демонструючи вміння вибирати лікарські препарати досліджуваної групи, провізор-інтерн повинен враховувати їх відмінності за такими ознаками:

А. По хімічній структурі:

1. Органічні сполуки ртуті;
2. Ксантини;
3. Похідні антранілової кислоти;
4. Похідні феноксиуксусної кислоти;
5. Похідні тіадіазинових сульфаніламідів (бензотіодіазина);
6. Похідні нетіадіазинових сульфаніламідів;
7. Похідні птерідіна;
8. Спирти;
9. Сечовина;
10. Солі слабких неорганічних кислот;
11. Препарати стероїдної структури.

Б. За локалізацією дії на рівні нирок:

Лікарські засоби, що діють переважно на:

1. Клубочок;
2. Канальці:
 - 1) проксимальний каналець;
 - 2) висхідну частину петлі Генле:
 - а) кортикальний її сегмент;
 - б) на всьому протязі.
3. Дистальний каналець.

В. За принциповим механізмом дії:

1. Переважно збільшують ниркову перфузію і фільтрацію в клубочках;

2. Переважно за рахунок впливу на ферментні системи, що відповідають за реабсорбцію або секрецію іонів;

Г. За швидкістю розвитку діуретичного ефекту:

1. Швидкої дії (через хвилину після введення, але не більше ніж через 1 годину);

2. Помірно швидкої дії (через кілька годин (через 1-2 години));

3. Повільної дії (через кілька годин, а іноді й днів);

Д. За тривалістю діуретичного ефекту:

1. Короткої дії (до 5-8 годин);

2. Середньої тривалості дії (12-24 годин);

3. Тривалої дії (понад 24 годин до декількох днів);

Є. За силою (виразності) діуретичного і натрійуретичного ефекту:

1. Сильні діуретики, викликають виражений натрійурез і велику швидкість виділення сечі (15-25% профільтрованого натрію (8 мл / хв);

2. Діуретики середньої сили викликають помірний натрійурез (5-10% профільтрованого натрію) і збільшують швидкість виділення сечі до 5 мл/хв;

3. Слабкі діуретики, викликають малий натрійурез (до 5% фільтрованого натрію) і низьку швидкість виділення сечі (до 3 мл / хв);

Ж. За особливостями терапевтичного індексу (терапевтичної широти):

1. З великою терапевтичною широтою (діуретичний ефект збільшується пропорційно дозі в широкому діапазоні);

2. З помірною терапевтичною широтою (діуретичний ефект збільшується з ростом дози у вузькому діапазоні);

3. По стабільності діуретичного ефекту при щоденному введенні:

1. З відносно стабільним ефектом;

2. З істотним зменшенням ефекту протягом декількох днів;

І. За особливостями деяких другорядних ефектів:

1. Вплив на КЛС:

а) призводять до розвитку ацидозу;

б) призводять до розвитку алкалозу;

в) суттєво впливають на кислотно-лужний стан;

2. Вплив на рівень каліємії:

а) викликають істотну гіпокаліємію;

б) істотно не впливають на рівень калію у крові;

в) підвищують рівень калію, що перешкоджає його виведенню (калійзберігаючі діуретики);

К. За залежності діуретичного ефекту від вихідного функціонального стану хворого:

1. За залежністю від величини КЛС:

а) діуретики більш активні при ацидозі;

б) діуретики більш активні при алкалозі;

в) діуретики, дія яких істотно не залежить від характеру змін КЛС.

Формування вміння самостійно проводити вибір діуретичних

лікарських засобів, режим їх дозування, оцінювати їх ефективність і безпеку, проводити профілактику та корекцію побічних ефектів.

1. Експертна оцінка історій хвороби хворих з гострими і хронічними порушеннями водно-сольового обміну: хронічна недостатність кровообігу, цироз печінки з асцитичним синдромом, нефроз з вираженою анасаркою, гідротораксом, еклампсія, набряк легенів і таке інше.

Проводячи оцінку за основними параметрами, провізор-інтерн повинен звернути основну увагу на характеристику показників кислотно-лужної рівноваги, електролітного профілю, показників гемодинаміки, фільтраційно-реабсорбційній функції нирок, стану ренін-гіпертензін-альдостеронової системи та їх динаміку при призначенні лікарських засобів.

Необхідно дати висновок про повноту і обґрунтованість заходів, спрямованих на підвищення ефективності, зменшення ризику резистентності та розвитку побічних ефектів.

Самостійна робота студентів може бути спрямована на вирішення таких питань:

1. Вивчення чутливості хворого на введення стандартної дози фуросеміду (лазиксу) в/в. Дане дослідження доцільно проводити у хворих з вираженим набряковим синдромом, у яких при аналізі факторів, що впливають на вираженість реакції на діуретики прогнозується низька чутливість.

Аналогічна проба може бути проведена при оральному прийомі діуретика. Однак, враховуючи обмеженість часу (50 хвилин) фармакодинамічне дослідження може бути розпочато на початку заняття.

2. Аналіз взаємодії лікарських засобів з різним діуретичним механізмом дії. Для проведення цього фрагмента підбирається хворий, який отримує вранці натщесерце активний діуретик і постійно виділяє (при прийомі фіксованої його дози) певну кількість сечі. У день дослідження перед звичайним прийомом діуретика вводився в/в 2,4%-5 – 10 мл еуфілліну. Вивчається подальша діуретична реакція на звичайну дозу діуретику, застосовуваного в плановому порядку. Як правило, виявляється потенціювання діуретичного ефекту.

У процесі проведення досліджень провізори-інтерни зіставляють характер передбачуваних і реальних зрушень з боку досліджуваних препаратів.

3. Можливо провести вивчення показників гемодинаміки АТ, ЧСС, ортостазі і кліностазі, з ЕКГ, КЛС, цукру крові на тлі вираженого діуретичного ефекту. Отримані дані зриваються з величиною діурезу.

Література

1. Білай І.М. Методичні рекомендації щодо складання протоколу ведення хворого, проведення раціональної і безпечної клінічної фармації у клінічній лікарні для провізорів-інтернів/ Білай І.М.- Запоріжжя, 2010.- 12 с.
2. Зупанец І.А. Фармацевтическая опека: атлас / И.А.Зупанец, В.П. Черных, В.Ф. Маскаленко [и др.] // К.: «Фармацевт практик», 2004.- 192 с.
3. Зупанец І.А. Фармацевтическая опека: Курс лекций для провизоров и семейных врачей/ И.А. Зупанец, В.П. Черных, С.Б. Попов [и др.]// Х.: «Мегаполис», 2003.- 608 с.

ЗАСТОСУВАННЯ ТЕСТОВОГО КОНТРОЛЮ ДЛЯ ОЦІНЮВАННЯ ЗНАНЬ СТУДЕНТІВ З АНАЛІТИЧНОЇ ХІМІЇ В УМОВАХ КРЕДИТНО-МОДУЛЬНОЇ СИСТЕМИ НАВЧАННЯ

Васюк С. О., Швець В. М., Коржова А. С.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Інтеграція останніми роками вищої школи України в єдиний Європейський освітньо-науковий простір, передбачуваний Болонським процесом, потребує внесення змін існуючої системи навчання і перебудови до європейських стандартів. Це зумовило перехід на кредитно-модульну систему навчання медичних вузів.

Кредитно-модульна система – це модель організації навчального процесу, що ґрунтується на єдності модульних технологій навчання та залікових кредитів ECTS, як одиниць виміру навчального навантаження студентів.

Кредитно-модульна система організації навчального процесу призвана забезпечити позитивне рішення наступних завдань:

- використання більш широкої шкали оцінки знань;
- підвищення об'єктивності знань;
- підвищення мотивування студентів до засвоєння навчальних програм за рахунок більш високої диференціації оцінки їх навчальної роботи;
- стимулювання регулярної та результативної аудиторної і самостійної навчальної роботи студентів протягом семестру;
- підвищення рівня навчально-організаційної та методичної роботи.

З 2010-2011 навчального року в Запорізькому державному медичному університеті студенти медичного факультету зі спеціальності «Лабораторна діагностика» перейшли на кредитно-модульну систему навчання, що обумовило зміни в організації навчального процесу.

Для забезпечення вивчення дисципліни «Аналітична хімія» розроблено робочу програму з урахуванням вимог кваліфікаційної характеристики спеціальності «Лабораторна діагностика».

Метою викладання аналітичної хімії, як однієї з фундаментальних хімічних дисциплін, є засвоєння студентами теоретичних знань хімічного аналізу та оволодіння практичними навичками, які необхідні для подальшого вивчення інших хімічних, біологічних (біохімія), медичних (фармакологія) дисциплін та в подальшій професійній діяльності лаборанта-діагноста.

Програма курсу аналітичної хімії складається з трьох розділів: якісного, кількісного аналізу та інструментальних методів аналізу.

Завдання якісного аналізу – ознайомити студентів з методами визначення важливих катіонів і аніонів, які мають значення у професійній діяльності лаборанта, звернути увагу на біологічну роль іонів, їх значення як мікроелементів у життєдіяльності людини та у зв'язку з питаннями екології.

У кількісному аналізі при вивченні титрометричних методів аналізу особлива увага студентів акцентується на оволодінні навичками техніки зважування, роботі з мірним посудом, техніці титрування, вмінням проводити кількісні визначення речовин та розрахунки, якими користуються в лабораторній практиці.

При вивченні фізико-хімічних методів аналізу студенти засвоюють техніку проведення фотометричних, потенціометричних, рефрактометричних вимірювань наближених до клініко-лабора-торних і біохімічних досліджень.

Після завершення вивчення курсу аналітичної хімії проводиться підсумкове заняття з тестуванням, метою якого є закріпити вміння студентів застосовувати суму знань з якісного та кількісного аналізу неорганічних та органічних сполук, в тому числі із застосуванням інструментальних методів аналізу, самостійно працювати з навчальною та довідковою літературою.

Всебічне та об'єктивне оцінювання знань та вмінь студентів забезпечується застосуванням тестового контролю, якому останнім часом приділяється особлива увага.

Виконання тестових завдань з окремих розділів якісного, кількісного та інструментального аналізу потребує творчого осмислення теоретичного матеріалу та вмінь застосовувати його в певних умовах для вирішення практичних задач.

Сучасний рівень викладання, будь якої дисципліни, передбачає науково-організований контроль знань студентів.

Тестові завдання з усіх розділів аналітичної хімії охоплюють весь програмний матеріал. Для відповідей на поставлені питання

потребується не тільки знання фактичного матеріалу, але і вміння застосовувати його в практиці хімічного аналізу.

При складанні тестових завдань застосовуються найбільш поширені і зручні наступні типи питань:

1. Питання з однією найбільш вірною відповіддю.
2. Питання з підбором відповідних відповідей (парні питання):
 - а) на відповідність;
 - б) на порівняння і протиставлення.
3. Питання з багатьма відповідями «вірно-невірно».
4. Питання на визначення причинної залежності.

Як приклад наводимо різні типи тестів з розділу: «Кількісний аналіз».

1. Тип питань з однією найбільш вірною відповіддю

Цей тип питань використовується в тих випадках, коли одна із відповідей є найкращою, а інші, на перший погляд прийнятні, в даній конкретній ситуації використовуються рідше. Він застосовується також у тих випадках, коли лише одна відповідь може бути вірною, а інші близькі до вірної, схожі на неї, але в дійсності не вірні, або не повні.

Питання: Як індикатори в методах кислотно-основного титрування застосовують речовини:

А. Що реагують на зміну рН середовища.

В. Що змінюють будову та забарвлення в залежності від рН середовища.

С. Що по-різному забарвлені в різноманітних середовищах.

Д. Що змінюють забарвлення в процесі титрування.

Е. Іонна і молекулярна форми яких забарвлені по-різному.

На це питання найбільш вірною є відповідь – В.

2. Тип питань з підбором відповідних відповідей

У цьому типі тестових завдань пропонуються парні питання: на а) відповідність та б) порівняння та протиставлення. Завдання розташовується у вигляді двох колонок (одна колонка – цифрова, друга – літерна). Вимагається визначити їх відповідність один одному, тобто вибрати ті відповіді, які поєднуються один з одним.

а) пункти на відповідність

Пункти на відповідність дозволяють тестувати знання фактів та їх взаємозв'язку – знання термінології, методів та умов визначення різноманітних речовин, розрахункових формул та ін.

Питання: Один із варіантів кількісного підбору рН індикаторів – підбір за кривими титрування. Різні ділянки кривої характеризують різні моменти титрування. Яким моментам титрування відповідають наведені поняття?

1. Крива титрування.	А. Різка зміна рН поблизу точки еквівалентності.
2. Стрибок титрування.	В. Графічне зображення зміни рН в процесі титрування.
3. Початок стрибка титрування.	С. Недотитровано 0,1% речовини.
4. Кінець стрибка титрування.	Д. Речовина відтитрована на 50%.
5. Момент напівнейтралізації.	Е. Речовина перетитрована на 0,1%.

Вірними відповідями є: 1-В; 2-А; 3-С; 4-Е; 5-Д.

б) пункти на порівняння та протиставлення

Ці пункти зручні для тестування відмітних ознак та схожих властивостей титрантів і речовин, що визначаються, методів визначення і умов визначення та ін. При відповідях на такі пункти студент аналізує запропонований матеріал та робить відповідні висновки. Аналіз складається в розподілі запропонованого матеріалу на частки і визначення взаємовідношення цих часток. Для вибору вірних відповідей потребується також здібність поєднувати в єдине ціле частки чи елементи запропонованого для тестування матеріалу.

Питання. Як титруються в присутності індикаторів вказані нижче речовини:

1. Щавлева кислота $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ $K_1 = 5,6 \cdot 10^{-2}$, $K_2 = 5,4 \cdot 10^{-5}$	А. Як одноосновна кислота.
2. Ортоборна кислота, H_3BO_4 $K_1 = 7,1 \cdot 10^{-10}$, $K_2 = 1,8 \cdot 10^{-13}$, $K_3 = 1,6 \cdot 10^{-14}$	В. Як двухосновна кислота.
3. Малонова кислота $\text{HOOCCH}_2\text{COOH}$ $K_1 = 4,2 \cdot 10^{-2}$, $K_2 = 2,1 \cdot 10^{-6}$	С. І те, і друге.
4. Глутарова кислота $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ $K_1 = 4,6 \cdot 10^{-5}$, $K_2 = 5,4 \cdot 10^{-6}$	Д. Ні те, ні друге.
5. Вугільна кислота, H_2CO_3 $K_1 = 4,5 \cdot 10^{-7}$, $K_2 = 4,8 \cdot 10^{-11}$	

Вірними відповідями є: 1-В; 2-Д; 3-С; 4-В; 5-А.

3. Тип питання з множинними відповідями «вірно-невірно»

В аналізі часто зустрічаються ситуації коли відповіді і рішення можуть бути лише вірними або лише невірними. Однак, доволі часто на відповідь можна дати не одну вірну відповідь, а декілька. В таких випадках рекомендується використовувати питання з багатьма відповідями «вірно-невірно».

Для вибору відповідей до питань цього типу можна використовувати наведену нижче схему:

А	В	С	Д	Е
якщо вірно	якщо вірно	якщо вірно	якщо вірно	якщо вірно
1, 2, 3	1 і 3	2 і 4	тільки 4	все

Питання. Первинні стандарти повинні відповідати наступним вимогам:

1. Строго відповідати формулі.
2. Бути стійкими при зберіганні в твердому виді та в розчині.
3. Мати велику молярну масу еквіваленту.
4. Легко розчинятися у воді.
5. Легко очищуватись перекристалізацією або іншим способом.

Так як усі перелічені вимоги дійсно пред'являються до первинних стандартів, то всі відповіді вірні, по схемі треба вибрати відповідь – Е.

4. Тип питання на визначення причинної залежності (причинно-наслідковий взаємозв'язок)

Цей тип питань з вибірковими відповідями використовується в тому випадку, коли необхідно перевірити розуміння певної причинної залежності між двома явищами. Даний тип питань складний по конструкції і потребує здібності до логічного мислення. Питання складається так, що кожне із двох тверджень, які зв'язані сполучником «тому що», являє собою повне речення, що виражає певну думку. Студент спочатку визначає «вірно» чи «невірно» кожне із двох тверджень окремо, а потім, якщо обидва вірні, визначає «вірно» чи «невірно» причинна залежність між ними. При відповідях рекомендується використовувати наведену нижче схему:

Відповідь	Твердження 1	Твердження 2	Зв'язок
А.	вірно	вірно	вірно
В.	вірно	вірно	невірно
С.	вірно	невірно	невірно
Д.	невірно	вірно	невірно
Е.	невірно	невірно	невірно

Питання. Слабкі кислоти з константою кислотності рівною або більше $5 \cdot 10^{-7}$ не можна відтитрувати розчином лугу в присутності рН індикаторів, тому що на кривій титрування слабких кислот стрибок рН значно менший, чим на кривих титрування сильних кислот.

Перше твердження – «невірно», друге – «вірно», зв'язок – «невірно». Вірна відповідь – Д.

Висновки

1. Застосування тестових завдань різних типів дозволяє об'єктивно оцінити знання студентів.
2. Виконання тестових завдань потребує творчого осмислення теоретичного матеріалу та вмінь застосовувати його в певних умовах для вирішення практичних задач.
3. Для об'єктивного оцінювання потрібно створювати валідні тестові завдання різних типів.

Література

1. Актуальні проблеми підготовки фахівців у вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладах України // Матеріали науково-методичної конференції (Чернівці, 20-22 листопада, 2002). – Чернівці, 2002. – 734 с.
2. Васюк С. О. Використання наукових досліджень кафедри аналітичної хімії у підготовці кваліфікованого спеціаліста // Збірник наукових праць «Наука і освіта». – Київ, 2003. – С. 114-115.
3. Васюк С. О., Петренко В. В., Стрілець Л. М. Особливості викладання аналітичної хімії в підготовці провізора // Збірник наукових статей «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики». – Вип. 10. – Запоріжжя, 2003. – С. 12-13.
4. Вища освіта України і Болонський процес : навчальний посібник. – Тернопіль : Навчальна книга – Богдан, 2004. – 203 с.
5. Петренко В. В., Васюк С. А., Стрелець Л. Н., Дочинець Д. И. Роль елективного курсу в изучении аналитической химии // Матеріали науково-практичної конференції «Вчені України – вітчизняній фармації» – Харків, 2000. – С. 412-413.
6. Рекомендації щодо розробки навчальних програм навчальних дисциплін МОЗ України. НМУ ім. О. О. Богомольця. – Київ, 2004. – 20 с.

МЕТОДИЧНІ І ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ

ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ ІНОМОВНИМ

СТУДЕНТАМ НА АНГЛІЙСЬКІЙ МОВІ

Самура І.Б., Тихоновський О.В., Моргунцова С.А.,

Самура Б.Б., Неруш А.В.

Фармакологія є фундаментальною медико-біологічною наукою, яка в системі вищої медичної освіти є сполучною ланкою між теоретичними і клінічними дисциплінами. Обізнаність з питань фармакології допомагає лікареві будь-якої спеціальності ефективно використовувати її можливості в медичній практиці. Великі успіхи досягненні в сфері фундаментальних досліджень, націлених на з'ясування принципів дії лікарських засобів. Обізнаність з питань фармакології допомагає лікареві будь-якої спеціальності ефективно використовувати її можливості в медичній практиці [1-3].

В теперішній час в системі медичної освіти України усе більше медичних вузів переходять на англійську мову навчання іноземних студентів, що є стратегічним напрямком України на міжнародному ринку освіти. В контексті інтеграції України до європейського простору все більша увага суспільства приділяється освітянській сфері. Освітня Україна перейшла на новий етап розвитку – на перший план вийшли завдання збереження якості вищої освіти і водночас динамічних темпів її розвитку.

Метою роботи являється освітлення значення і особливостей проведення самостійної роботи і практичної частини на заняттях з іноземними студентами при англійській мові навчання. До теперішнього часу найбільш ефективним і традиційним способом навчання залишається поєднання лекційного матеріалу, практичних і семінарських занять. Для формування у лікаря фармакологічного мислення важливим є освоєння методології предмету, вміння застосовувати загальні підходи та методики у рішенні питань, пов'язаних з раціональним застосуванням ліків .

В зв'язку з вимогами щодо оптимізації учбового процесу, розроблена єдина структура практичного заняття, яка включає контроль початкового і кінцевого рівня знань, самостійну роботу студентів (СРС) і практичну частину.

СРС здійснюється під керівництвом викладача в різних взаємопов'язаних формах. Передусім студентам пропонується систематичне опрацювання навчального матеріалу під час підготовки до практичних та семінарських занять протягом семестру. На необхідності цього наголошується вже на першій лекції, а реалізація починається з першого заняття в групах. З метою відпрацювання практичних навичок по раціональному вибору препаратів, забезпечення ефективної медикаментозної терапії і безпеки лікування, на заняттях проводиться поточний контроль знань студентів на підставі теоретичних знань,

практичних навичок та вмінь.

Викладачі застосовують різноманітні засоби актуалізації знань, набутих студентами, активізації когнітивної і пізнавальної діяльності. Серед цих виділяються засоби: постановка проблемних запитань, вирішування клінічних ситуаційних завдань та типових задач, виписування та трактування рецептів для дітей і дорослих, людей похилого віку.

Суттєвий вплив на якість підготовки спеціалістів може чинити і етапне нарощування знань та вмінь у відповідності до вивчення і контролю знань по учбових елементах, змістових модулях і модулях в цілому. Цьому сприяють і спеціально створені учбові посібники та методичні розробки для викладачів і студентів. Сьогодні у педагогів теоретичних кафедр немає заперечень щодо тестового контролю знань студентів, який є базою для інтегрованого державного ліцензійного іспиту „Крок-1”.

Ефективність самостійної роботи забезпечується чіткою організацією та контролем СРС, створенням необхідних умов для СРС (бібліотека, читальний зал, комп'ютерні класи, мережа Інтернет), доцільними формами, методами і засобами навчання, навчально-методичними матеріалами та об'єктивним контролем СРС. На практичних заняттях забезпечується наочність і доступність сприймання матеріалу з використанням таблиць, слайдів, альбомів - інструкцій, зразків лікарських засобів, комп'ютерного класу.

СРС вимагає інформаційно - пошукової роботи. Студенти заповнюють відповідні рубрики, проводять аналіз інформаційних таблиць, описують симптоми гострих отруень і складають перелік лікарських засобів, необхідних лікарю скорої допомоги для лікування невідкладних станів. Звичайно СРС складає 1/3 (~45 хвилин) від загальної кількості часу практичного заняття і оформляється у вигляді протоколу в окремому зошиті.

Виконання студентами практичної частини передбачає розв'язання ситуаційних задач, виписування рецептів, роботу над творчими завданнями. Ці форми практичної роботи сприяють розвитку навиків використання літератури, вмінню узагальнювати і використати знання для вирішування професійних задач.

Якість підготовки випускників медичних вузів багато в чому залежить від наявності спеціальної літератури, що відповідає навчальним програмам.

Із цією метою колектив кафедри підготував практикум, збірник тестів та підручник з фармакології «Fundamental Pharmacology» на англійській мові [4-7]. Основними конкурентними перевагами підручника є потужний довідковий апарат, ефективна система

самопідготовки, оригінальні схеми, ілюстрації, приклади, тести та ситуаційні завдання. Для створення умов щодо кращого засвоєння матеріалу структура підручника відповідає модульній системі учбового плану, містить сучасні діючі фармакологічні класифікації лікарських засобів, тестові завдання з усіх розділів фармакології згідно з чинною програмою з урахуванням специфіки медичного факультету та стандартів вищої освіти і сформульованих в освітньо-кваліфікаційній характеристиці професійно орієнтованих задач.

Викладачі повинні так організувати навчально-пізнавальний процес, посилити мотивацію, щоб у студента виникала потреба набувати нові знання, формувати вміння й навчатися протягом усього життя. Упевнені, що доклавши зусиль ми зможемо і надалі сприяти досягненню найкращого рівня кваліфікації майбутнього лікаря, високоосвіченого фахівця в галузі охорони здоров'я.

Висновки:

1. Досвід нашої роботи свідчить, що процес вивчення фармакології на усіх етапах – лекційний курс, практичні заняття, тестовий контроль, субмодулі і модулі, екзамен, вивчення клінічної фармакології, орієнтовано на отримання знань і навичок, що допомагають якісній освіті, сприяють формуванню клінічного мислення майбутніх лікарів. Зростання об'єму даних як учбового, так і організаційного характеру, потребує розвитку комунікаційної інфраструктури.

2. Застосування новітніх технологій, виконання творчих завдань, розв'язання ситуаційних задач, оформлення протоколу буде сприяти покращенню викладання матеріалу та дозволить покращити якість підготовки студентів медичного факультету з англійською мовою навчання.

Література

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб. и доп.– М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010, 1216 с.

2. Чекман І.С. Фармакологія: Підручник / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Ткманов та ін.; за ред. І.С. Чекмана. – К.: Вища шк., 2001.– 598 с.

3. *Chekman I.S Pharmacology: Textbook / Chekman I.S., Gorchakova N.O., Panasenکو N.I., Bekh P.O.– Vinnytsya: NOVA KNYHA Publishers, 2006. – 384 p.*

4. Samura I.B. Training tests and situational tasks on pharmacology for the the 3rd year Medical students / I.B. Samura, B.B. Samura, I.F. Belenichev, V.D. Sapiton. – Zaporizhzhia: ZSMU.– 2006.-107 p.

5. Samura I.B. Lectures in Basic Pharmacology / Samura I.B., Lepahin V.K., Samura B.B., Belenichev I.F., Nerush A.V.// Manual on Pharmacology

for the 3-d year English-speaking Students of Medical Universities – Zaporizhzhia, 2006. – 312 p.

6. Samura I.B. Pharmacology: manual for the students / Samura I.B., Belenichev I.F., Dunaev V.V. – Zaporizhzhia: ZSMU.-2008. –272 p.

7. Rational prescribing and prescription writing / Samura I.B., Belenichev I.F., Samura B.B. – Zaporizhzhia: ZSMU. – 2009.–114 p.

НАУКОВО-ПЕДАГОГІЧНІ ОСНОВИ ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ СЛУХАЧАМ ФАКУЛЬТЕТУ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ

Чекман І. С., Горчакова Н. О., Марушко Ю. В.,
Савченко Н. В., Небесна Т. Ю.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Впровадження інноваційних методів викладання фармакології за принципами Болонської декларації взаємопов'язано з якістю підготовки викладачів вищих медичних навчальних закладів, що здійснюється не лише під час навчання в університетах, аспірантурі, ординатурі, але також завдяки факультетам підвищення кваліфікації викладачів НМУ, Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупіка, Харківської та Запорізької академії післядипломної освіти [3, 4, 5].

Основною метою післядипломного підвищення якості освіти є впровадження науково-технічних та інноваційних технологій, створення підґрунтя для реалізації творчого педагогічного процесу з одного боку та якістю своєчасного контролю знань, умінь і навичок студентів з другого. Саме виховання висококваліфікованих викладачів-професіоналів може надати процесу навчання як науковий, так і навчальний характер [1, 5].

Матеріали і методи досліджень. Аналіз даних літератури та Інтернет щодо впровадження кредитно-модульної системи організації педагогічного процесу в вищих медичних навчальних закладах, що торкається особливостей викладання фармакології слухачам факультету підвищення кваліфікації викладачів.

Результати та обговорення. Велике значення в останні роки набуває моніторинг якості освіти не лише для студентів та інтернів, що складають ліцензований іспит «КРОК-1», «КРОК-2», «КРОК-3», але також слухачів ФПК під час занять із слухачами ФПК про контроль форми вхідного (формату В) та вихідного (формат А) рівню знань. Прогресивними напрямками викладання фармакології слухачам ФПК в НМУ є:

1) Ознайомлення з новітніми формами проведення практичних занять на основі розробленої пам'ятки для викладачів щодо структури і методики проведення заняття;

2) Читання проблемних лекцій із застосуванням мультимедійної техніки;

3) Демонстрація виданих співробітниками кафедри підручників, посібників з фармакології для студентів;

4) Ознайомлення слухачів з досягненнями вітчизняних та зарубіжних вчених щодо сучасних аспектів розвитку базової фармакології, а також фізико-хімічної, квантово-хімічної фармакології, нанофармакології;

Відомо, що освоєння Україною загальноєвропейського освітнього простору неможливе без оволодіння викладачами досягнень фундаментальних теоретичних дисциплін, створення якісних сучасних структурно-методичних посібників, підручників, проведення семінарів на основі інноваційного навчання не тільки в межах однієї кафедри, але із залученням викладачів інших кафедр. У навчальний процес студентів всіх факультетів завершається процес впровадження кредитно-модульної системи новітньої моделі національної освіти з врахуванням засад країн Європи.

Університетська та Державна медична бібліотека відповідають сучасному стану розвитку інформаційного забезпечення, відкривають широкі можливості доступу до новітніх джерел інформації, в тому числі до Інтернет, допомагають виконати слухачами самостійні роботи, що стосуються науково-методичного забезпечення практичного заняття або лекції, за кредитно-модульною системою. Але в складній системі організації навчального процесу на кафедрі фармакології та клінічної фармакології об'єкт навчання не був би повним, коли б не містив ознайомлення слухачів з певними розділами фізико-хімічної, квантово-хімічної фармакології та нанофармакології як передовими напрямками сучасної науки, що несе великий позитивний потенціал щодо подальшого інтегрування до світової науки і системи навчання.

З нових напрямків молекулярної фармакології при поданні фармакодинаміки кардіотоніків обов'язково акцентуємо увагу на квантово-фармакологічних властивостей блокаторів рецепторів вазопресину, аденозину, натрійуритичного пептиду та ін. Представляючи нові синтетичні препарати для лікування діабету, вивчаємо фізико-хімічні механізми дії інгібіторів дипептидил-пептидази-4, аналогів івермектинів тощо.

Паралельно з новими досягненнями фармакології повторюються відомості щодо біохімічних і фізіологічних процесів, які є в основі життєдіяльності здорового організму та їх відмінності за патологічних

станів. Завдяки фізико-хімічній фармакології слухачам стають зрозумілі ті процеси комплексоутворення, каталізу, абсорбції, які лежать в основі механізму взаємодії лікарських засобів з елементами біомембран. Саме завдяки комплексоутворенню з катіонами лужноземельних металів (кальцієм, магнієм) змінюється конформації кардіостероїдів, їх аффіності до рецепторів [2].

Новим важливим кроком при проведенні занять з слухачами ФПК стало їх ознайомлення з аспектами квантової фармакології. Слухачів знайомлять з квантово-хімічними параметрами (такі як енергія вищого заповнення та нижчої незаповненої орбіталей, розподіл електростатичного потенціалу в молекулі, значення дипольного моменту молекул тощо).

На прикладі квантово-хімічних аспектів фармакодинаміки кислоти нікотинової та нікотинаміду пояснюється, що їм притаманні як нуклеофільні, так і електрофільні властивості. Найбільш негативно заряджені атоми молекул (атоми кисню та азоту) можуть реагувати з електронакцепторним угрупованнями інших молекул, атоми з дефіцитом електронної щільності взаємодіють з електродонорами компонентами біомембран. Дипольний момент кислоти нікотинової свідчить про незначну полярність сполуки, а дипольний момент нікотинаміду пояснює добру розчинність його в полярних розчинниках [7].

Важливими науково-методичними основами підготовки слухачів ФПК є ознайомлення їх досягненнями нанотехнологій, наномедицини, нанофармакології та нанотоксикології з метою застосування наноматеріалів як лікарських засобів і медичних приладів, зниження їх негативних ефектів [6, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. Адекватним прикладом нанофармакологічних препаратів є препарати наносрібла, наноміди наномагнію, нанозаліза, нановуглецю, нанозолота тощо [8, 9].

Покращенню нових науково-методичних напрямків викладання слухачам ФПК сприяють рішення засідань опорної кафедри (кафедри фармакології та клінічної фармакології НМУ), на які запрошуються завідувачі кафедр фармакології медичних навчальних закладів України та відповідальні за педагогічний процес на кафедрах.

На цих засіданнях розглянуто аналіз складання ліцензійних іспитів «КРОК-1», «КРОК-2», методику читання лекцій та проведення практичних занять, рецензування лекцій і практичних занять викладачів медичних вузів України.

Новим кроком є запрошення завідувачів кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету та фармацевтичних факультетів інших вузів з обговоренням методики викладання фармакології студентам фармацевтичних факультетів.

Для поліпшення процесу навчання на ФПК кафедра фармакології та клінічної фармакології вважає доцільним впровадити:

1. Введення тематичних циклів за сучасними напрямками науки, (наприклад, квантова фармакологія, нанофармакологія).
2. Введення для деяких циклів дистанційного навчання.
3. Підготовку рефератів не тільки з питань педагогіки, але і з дисципліни за сучасними напрямками науки з літературою останніх років, на електронних носіях, основні аспекти яких доповідаються на кафедрах у вигляді презентації.
4. Проведення міжнародних конференцій із залученням слухачів ФПК щодо питань педагогіки окремо в учбових закладах I – II та III – IV рівнів акредитації.

Висновки

Проведення занять слухачам ФПК на кафедрі фармакології та клінічної фармакології спрямоване на підготовку висококваліфікованих викладачів, спроможних використовувати досягнення науково-технічного прогресу у педагогіці, обізнаних з сучасним розвитком фармакології та медицини в цілому, що сприятиме підготовці майбутніх спеціалістів-професіоналів.

Література

1. Банчук М. В., Волосовець О. П., Фещенко І. Г., Чернищенко Т. І. Сучасні питання розвитку вищої медичної освіти та кадрового забезпечення галузі охорони здоров'я // Медична освіта. – 2008. – №2. – С. 11.
2. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология. – Одесса: Астропринт, 2004. – 720 с.
3. Гребеник М. В., Самогальська О. Є. Лазарчук Т. В., Масик О. М. Сучасні підходи до організації навчального процесу на кафедрі терапії і сімейної медицини факультету післядипломної освіти (ФПО) // Медична освіта. – 2010. – №1. – С. 68 – 71.
4. Дельва Ю. В., Яцишик Р. І., Вишиванюк В. Ю. та ін.. Актуальні аспекти модернізації навчальної роботи у процесі реформування вищої медичної освіти // Галицький лік. вісник. – 2010. – Т. 17, №3. – С. 139 – 143.
5. Лазоришенець В. В., Банчук М. В., Волосовець О. П. та ін. Стан підготовки та підвищення кваліфікації медичних працівників і завдання вищої медичної школи щодо інтеграції до світового освітнього простору // Медична освіта. – 2009. – №2. – С. 5 – 10.

6. Москаленко В. Ф., Розенфельд Л. Г., Чекман І. С., Мовчан Б. О. Нанонаука: стан, перспективи досліджень // Наук. вісн. Нац. мед. унів. імені О. О. Богомольця. – 2008. – №4. – С. 19 – 25.
7. Чекман І., Горчакова Н., Нагорна Т. та ін. Магній і наномагній: фармакологічні властивості, перспективи застосування // Вісник фармакології та фармації. – 2010. – №5. – С. 2 – 10.
8. Чекман І. С., Горчакова Н. О., Нагорна О. О., Небесна Т. Ю. Нікотинамід. – К.: Поліграф плюс, 2008. – 112 с.
9. Чекман І. С., Калібабчук В. О., Горчакова Н. О. та ін. Нанофармакологія, нанохімія: стан та перспективи наукових досліджень // Наук. вісн. Нац. мед. унів. імені О. О. Богомольця. – 2010. – №3. – С. 134 – 137.
10. Чекман І. С., Маланчук В. О., Рибачук А. В. Методи дослідження наночастинок // Наук. вісн. Нац. мед. унів. імені О. О. Богомольця. – 2010. – №3. – С. 148 – 160.
11. Lavan D. A., McGuire T., Langer R. Small-scale systems for in vivo Drug Delivery // Nat. Biotechnol. – 2003. – Vol. 21. – P. 1184 – 1191.
12. Liong M., Lu J., Kovochich M et al. Multifunctional inorganic nanoparticles for imaging, targeting and drug delivery // ACS Nano. – 2008. – Vol. 2. – P. 889 – 896.
13. Hu J., Bando Y., Zhan J. et al. Carbon nanotubes as nanoreactors for fabrication of single crystalline Mg₃N₂ nanowires // Nano letters. – 2006. – Vol. 6, №6. – P. 1136 – 1140.
14. Medina C., Santos-Martinez M. J., Radomski A. et al. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance // Br. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 150. – P. 552 – 558.
15. Omid C., Farokhad R. L. Impact of nanotechnology on drug delivery // ACS Nano Farokhzad and Lamyer. – 2009. – Vol. 3, № 1. – P. 16 – 20.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПРЕПОДАВАНИЯ
СТУДЕНТАМ НАВЫКОВ ПОДГОТОВКИ ПРЕЗЕНТАЦИИ В
ДИСЦИПЛИНЕ «ПОДГОТОВКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО
ПРЕДСТАВИТЕЛЯ»**

Яковлева Л.В., Мищенко О.Я., Бездетко Н. В.,
Герасимова О.О., Кириченко О.Н., Ткачева О.В.
Кафедра фармакоэкономики НФаУ, г. Харьков

На фармацевтическом рынке как Украины, так и других стран мира стремительно увеличивается ассортимент лекарственных средств.

Огромный поток новой информации, который постоянно поступает к профессионалам системы здравоохранения, требует значительного времени на ее обработку, которое врач может потратить на прием пациентов [1, 6].

В этих условиях фармацевтические представители (ФП) являются для врачей и провизоров одним из основных источников информации о лекарственных препаратах. В то же время, цель работы фармацевтического представителя не только информационно-просветитель-ская. Фармацевтический представитель – прежде всего является мощным инструментом продвижения фармацевтической продукции. Следует отметить, что продвижение рецептурных препаратов, для которых запрещена прямая реклама, ориентированная на конечного потребителя, возможно осуществить лишь усилиями фармацевтического представителя [1, 2, 3, 6].

Поэтому должность «фармацевтический представитель» принадлежит к одной из самых востребованных на современном фармацевтическом рынке. Основным заданием фармацевтического представителя является продвижение лекарственных средств через лечебно-профилактические учреждения и аптеки. Фармацевтический представитель должен уметь убеждать врача выписывать, а провизора – делать закупки, рекомендовать и продавать тот или иной препарат. От результатов его работы во многом зависит бизнес-успех производителей фармпрепаратов.

В структуре внешней службы фармацевтической компании около 90% составляют фармацевтические представители, основной формой работы которых является визит к провизорам и врачам, и только около 10% – менеджеры, основной задачей работы которых является организация и контроль работы фармацевтического представителя. Доля сотрудников региональных подразделений в общем количестве персонала фармацевтических компаний ежегодно увеличивается на 15-17%. Это приводит к дефициту рабочей силы и ставит перед менеджерами компаний новую проблему поиска кандидатов на вакансии фармацевтического представителя [1, 2, 6].

Очень часто после окончания ВУЗа студенты оказываются неподготовленными к выполнению обязанностей фармацевтического представителя, у них отсутствуют теоретические основы и практические навыки, необходимые для успешной работы.

Учитывая возросшую потребность в фармацевтических представителях на фармацевтическом рынке Украины, в систему подготовки фармацевтических кадров в Национальном фармацевтическом университете была введена дисциплина «Подготовка фармацевтического представителя». Целесообразность введения курса

подготовки фармацевтического представителя в систему высшего фармацевтического образования обусловлена сегодняшними потребностями рынка к профессиональной подготовке специалистов в отрасли фармации и поможет сегодняшним студентам после окончания университета разнообразить выбор возможности устройства на работу.

Программа подготовки фармацевтического представителя предусматривает изучение основ проведения конкурентного анализа, принципов организации и проведения целенаправленного визита к врачу, в аптеку; технологий формирования долгосрочных взаимоотношений с врачами и провизорами; подготовки и проведения презентаций в аптеках, поликлиниках, отделениях ЛПУ; принципов планирования и эффективного управления временем. Также студенты знакомятся с особенностями общения с разными психологическими типами людей, изучают основные каналы продвижения продукта, принципы контроля и самоконтроля эффективности работы и многие другие аспекты работы фармацевтического представителя [1–6].

Каждый вид профессиональной деятельности фармацевтического представителя требует наличие совокупности теоретических знаний и практических навыков, а также овладение техникой психологической самоподготовки и самоконтроля. Поэтому большинство занятий по дисциплине проводится в виде тренингов – интенсивной формы обучения, нацеленной на практическое освоение приемов использования того или иного инструмента, технологии или продукта. Тренинг наиболее полно отвечает запросу: быстро получить навыки в определённой области. Тренинги отличаются от любой другой формы обучения активностью всех участников, причем особое внимание уделяется получению практических навыков, необходимых в работе. Освоенные приемы запоминаются на уровне автоматизма или хотя бы понимания, а их отработка на занятии повышает вероятность активного использования полученных навыков в дальнейшей практической деятельности. Основной целью тренинга по теме «Искусство презентации» было преодоление студентами страха и скованности при публичном выступлении; приобретение навыков работы с аудиторией и эффективной подачи информации; обучение эффективному использованию всех инструментов презентации; обучение навыков вовлечения аудитории в процесс презентации и поддержания интереса в течение всего времени.

На данном тренинге отрабатываются основные приемы подавления волнения; осваиваются постановка цели презентации и основные этапы подготовки к презентации; композиция речи: законы построения речи, создающие целостность и последовательность выступления, приемов начала и окончания речи; приемы установления и поддержания во время всего выступления контакта с аудиторией, соблюдения временной дина-

мики внимания; приемы риторики, методы эффективной аргументации и убеждения аудитории, правила расстановки акцентов (интонации, темпа речи, пауз, эмоциональности при проведении презентации); методы внушения. В процессе занятия студенты также осваивают основы работы со средствами визуальной поддержки: ключевые правила работы с программой Power Point, рекомендации по использованию видео, проектора, микрофона, правила работы с флипчартом. Особое внимание уделяется работе докладчика с возникшими вопросами, т.е. методам преодоления сопротивления слушателей.

Завершающим этапом тренинга является подготовка каждым студентом индивидуальной презентации по отдельному препарату и выступление перед целевой аудиторией слушателей. Такой вид контроля является наиболее действенным и эффективным, поскольку позволяет оценить не только овладение техникой презентации (вербальной, невербальной и графической ее частью), но и навыками продвижения лекарственного препарата через его дифференциацию с целью выделения целевого потребителя. Это дает возможность сфокусировать в сознании целевой аудитории реальных достоинств препарата, которые выделяют его из числа других препаратов-конкурентов.

Оценка презентации студентов проводится комиссией из трех-четырёх экспертов, в том числе и представителей практического здравоохранения: практикующих врачей, представителей фармацевтических компаний – потенциальных работодателей. Оценка проводится по разработанным критериям, которые охватывают различные стороны презентации: вербальную, невербальную и визуальную часть, а также полноту освещения отличительных свойств препарата.

После выступления каждый студент дает ответы на вопросы анкеты, которые направлены на выяснение уровня самооценки студентами своей работы. Результаты сопоставления оценок экспертов с оценками самих студентов показывают совпадение результатов в 60% случаев. Это свидетельствует о самокритичности студентов и осознании ими собственных недоработок. На вопрос «Что же дал Вам тренинг по подготовке презентации?» большинство студентов отметили: состояние уверенности и спокойствия при публичных выступлениях; умение выстраивать выступление в соответствии с законами презентации и аргументацией своей точки зрения.

Таким образом, овладение искусством презентации является важным этапом подготовки фармацевтического представителя и действенным методом овладения навыками их будущей практической деятельности. Использование тренинга в процессе подготовки фармацевтического представителя, в том числе и при овладении искусством презентации,

является эффективным, действенным и в данном случае наиболее приемлемым методом обучения.

Литература

1. Абрамян Э.Г., Пауков С.В. Медицинский представитель. Справочник/ Ч.3.- М.: medinform.- 2008.- 79 с.
2. Бычков А.Т., Шахов А.В. Здравствуйте, я – медицинский представитель... - М., 2007.- 364 с.
3. Гетьман М.А. Большая Фарма. – М.: Литтерра, 2003. – 312 с.
4. Мазилкина Е.И. Искусство успешной презентации: практическое пособие. – М.: ГроссМедиа: РОСБУХ, 2007. – 248 с.
5. Мальханова И.А. Деловое общение: Учебное пособие/ И.А. Мальханова.- 5-е изд.- М.: Академический проект: Трикста, 2007.- 224 с.
6. Рахов Д.А., Рахова Е.В., Настольная книга медицинского представителя. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2007. – 128 с.

ЗМІСТ

ТЕЗИ

Rizzo G., Passeri D., De Franco F., Ciaccioli G., Donadio L., Sadeghpour B., Pellicciari R., Pruzanski M., Adorini L. Functional characterization of the semisynthetic bile acid derivative int-767, a dual fxr and tgr 5 agonist

Аверіна Т.В., Березнякова А.І. антиексудативна та аналгетична активність супозиторіїв на основі продуктів бджільництва

Александрова К.В., Левіч С.В., Дячков М.В., Шкода О.С., Крісанова Н.В., Терчієва Ю.Н. Пошук біологічно активних сполук з антиоксидантною активністю серед похідних 3-бензил(феніл)ксантинів

Аніщенко О.О., Калюжная О.С., Стрілець О.П., Стрельников Л.С. Вивчення антимікробної активності ефірної олії лаванди

Артуянц А.Ю. Воздействие на ЦПМ рибоконсервированных дрожжеподобных грибов полиеновым антимикотиком нистатином

Бабийчук Л.В., Любич С.А., Петренко Т.Ф., Зубов П.М., Бабийчук Л.А. Оценка функционального состояния стволовых гемопоэтических клеток кордовой крови в препарате «криоцелл-гемоклетки»

Березняков А.В., Попов С.Б. Вивчення репаративної активності мазі «глїтацид» на моделі інфікованих лінійних різаних ран у щурів

Березнякова А.І., Волобуєва О.В. Вживання щурів в умовах гострого сіаладеніту

Березнякова А.І., Крижна С.І. Рівень заліза у сироватці крові в нормі та при порушенні порфіринового обміну

Березнякова А.И., Торяник Е.Л. Хромаффинные органы в системе мать-плацента-плод в эксперименте

Берест Г.Г., Носуленко І.С., Беленічев І.Ф., Сияк Р.С., Рак І.Є. S-Заміщені 3-R-6-тіо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино-[2,3-с]-хіназолін-2-они –перспективні кардіопротектори

Білай І.М., Пругло Є.С., Михайлюк Є.О., Щербина Р.О., Парченко В.В., Каплаушенко А.Г., Гоцуля А.С. Вплив похідних 4-к-5-к₁-1,2,4-тріазол-3-тіону на видільну функцію нирок

Болотна Л.А., Сідельник В.М., Саріан О.І. Зовнішня терапія ускладнених дерматозів

Бышенко В.В., Крутченко О.Ю., Самура Б.А. Диуретическая активность

растительных сборов с травой клевера лугового

Бышенко В.В., Самура Б.А., Кириченко А.А. Антиэкссудативная активность растительных сборов с соцветиями ноготков лекарственных

Васильев Д.А., Прийменко А.О., Казунин М.С., Прийменко Б.А., Самура Б.А., Таран А.В. Синтез производных 3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1h-пурин-8-карбальдегида

Васильев Д.А., Прийменко А.О., Казунин М.С., Прийменко Б.А., Самура Б.А., Таран А.В. Синтез илиденовых производных (e)-8-(гидразонометил)-3-метил-1h-пурин-2,6(3h,7h)-Диона

Ветрова К.В., Сахарова Т.С. Возможности коррекции кардиотоксичной дії протипухлинного антибіотика доксорубіцина за допомогою глюкозаміну гідро хлориду

Власенко І.О., Давтян Л.Л., Коритнюк Р.С., Торхова Т.В., Руденко В.В., Дроздова А.О., Оліфірова Т.Ф. Фармацевтична допомога хворим на цукровий діабет

Волобуєва О.В., Березнякова А.І. Корекція порушень мікроциркуляції при експериментальному гострому сіаладеніті

Воронин С.Н., Воронина Ю.В. Изучение противовоспалительной активности производных хинолин-2-карбоновой и дигидрохинолин-3-карбоновой кислот

Гаман Д.В., Кононенко Н.М., Алтухов О.О., Колісник С.В. Вплив іноксарилу на енергетичний обмін у серцевому м'язі щурів при експериментальному інфаркті міокарда

Голдовский Б.М., Баранник С.В., Поталов С.А., Бурлай В.З. Потенциал здоровья медицинского персонала скорой медицинской помощи

Голдовський Б.М., Серіков К.В., Поталов С.О., Воротинцев С.І., Льовкін О.А., Задорожко Є.А., Случевський О.В. Технологія інтегративного кровозбереження

Голдовський Б.М., Серіков К.В., Поталов С.О., Семенова Т.О., Льовкін О.А., Задорожко Є.А., Случевський А.В. Визначення толерантності хворих донормоволемічної анемії при значних крововтратах

Голдовский Б.М., Рындина Л.Й., Коновальская Е.Н., Друзь В.Д., Сидь Е.В.,

Машко А.П. Задачи и показатели по совершенствованию скорой медицинской помощи больным и пострадавшим кардиологического профиля

Голота Л.Г. Доклиническое изучение карбюлозы – средства, выводящего радионуклиды

Гриценко В.І., Рубан О.А. Сучасні підходи до лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози

Гудзенко А.В., Курапова Т.М. Визначення вмісту борнеолу в препаратах деревію звичайного

Давішня Н.В., Позднякова А.Ю., Куценко Т.О. Фармакотерапевтична ефективність поліфенольного комплексу з суцвіть липи серцелистої та сиропу «липофен» при експериментальній індометациновій гастропатії

Денисюк О.М. Вплив флокаліну та мексидолу на процеси ліпідпереокиснення в головному мозку щурів з гострим порушенням мозкового кровотоку

Денисюк О.М., Степанюк Г.І. Дослідження впливу флокаліну та мексидолу на перебіг біоенергетичних процесів при експериментальній ішемії головного мозку

Джан Т.В. Визначення вмісту дубильних речовин у плодах хеномелесу

Добра О.О., Самура Б.А. Дослідження антиоксидантної активності рослинних зборів із ортосифоном

Дорошенко А.М. Препарати на основі наночастинок оксиду заліза в практичній медицині

Загоруева Л.Л., Павлий В.В., Гогайзель Л.В. Эфиромаслянные растения в жизни человека

Здрайковська М.В., Торхова Т.В. До питання впливу температури Стерилізації натрію метабісульфіту на стабільність поліелектролітного інфузійного розчину з глюкозою «глютатин»

Еренко Е.К., Смойловская Г.П., Мазулин А.В., Гречаная Е.В. Фармакогностическое изучение перспективных видов рода *inula* l. флоры Украины

Іванов В. А., Стрельников Л. С., Стрілець О. П., Ткач М. М., Баранов Д.І. Дослідження впливу гелеутворювачів на антимікробну активність м'якої лікарської форми з комплексом бактеріофагів

Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Самура Б. А., Александрова К. В. Пошук антиоксидантів та антигіпоксантив серед 1,8-дизаміщених теоброміну

Казунин М.С., Прийменко А.О., Васильев Д.А., Прийменко Б.А., Самура Б.А., Таран А.В. Синтез и некоторые превращения на основе 2-(3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1h-пурин-8-ил)этановой кислоты

Качук Ю.В., Сербина И.М., Калашникова В.С. Современные подходы к наружной терапии атопического дерматита

Кашута В.Е. Изучение психотропной активности замещенных 4-нитро-п-фенилантраниловой кислоты

Кашута В.Е., Бышенко В.В., Таран А.В., Самура Б.А. Анальгетическая активность метиловых эфиров 4-сульфамойл-п-фенилантраниловой кислоты и сульфамойльных производных галоидбоизойной кислоты

Киреев И.В., Корниенко В.И., Самура Б.А. Исследование взаимодействия замещенных 7,8-диалкиламино-3-метилксантинов с барбитуратами

Коваленко С.С., Заремба О.В., Коваленко С.М., Черних В.П. Синтез та вивчення біологічної активності похідних 3,4,5,6-тетрагідро-2h-2,6-епіміно-1,5-бензоксазину

Ковтун Л.И., Николаева В.В., Распутняк С.С. Анализ клинических исследований, которые проводятся с привлечением детей

Кононенко Н.М., Маркін П.М. Вплив нового похідного (2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтової кислоти на стан сперматогенезу щурів в умовах експериментального циститу, ускладненого простатитом

Корниевский Ю.И., Фурса Н.С., Корниевская В.Г., Панченко СВ. Особенности фармакологического действия валерианы

Косяченко Н.М., Вишневська Л.І. Сучасні підходи до створення протизапальних лікарських засобів у формі гелів

Кохан С.Т., Кривошеева Е.М. Сравнительная характеристика антиоксидантных свойств растительных адаптогенов

Крижна С.І., Березнякова А.І. Ефекти предуктала при експериментальному пошкодженні печінки

Крутченко О.Ю., Самура Б.Б. Вплив трави барвінка малого на функцію нирок у щурів після водного та сольового навантаження

Кучеренко Л.І., Портна О.О., Морозова О.О., Моряк З.Б. Розробка методів аналізу лікарського засобу - таблетки «індотрил»

Максютіна Н.П., Бутко Л.А., Бутко А.Ю. Перспективи застосування фітопрепаратів на фармацевтичному ринку України

Матвийчук А.В., Кашута В.Е., Самура Б.А. Анальгетическая активность сульфамойльных производных п-фенилантраниловой кислоты

Мартинюк О. О., Романенко М. І., Черчесова О. Ю., Шарапова Т. М., Макоїд О. Б., Біленький С. А. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості бензиліденгідразидів 7-заміщених 3-метилксантиніл-8-аміноалканових кислот

Мартинюк О. О., Романенко М. І., Черчесова О. Ю., Шарапова Т. М., Рудько Н. П., Самко А. В. Синтетичні дослідження по пошуку біологічно активних речовин серед 7- β -гідроксіетилзаміщених ксантиніл-8-гіоацетатної кислоти

Марущак М.І., Яворська С.І. Дослідження антиокислювальних властивостей нових потенційних антигіпоксантив при експериментальній гіпоксії

Матяш О.С., Герасименко Е.В. Направление фармакотерапии при парадонтите

Медведев Б.Н., Малоштан Л.Н., Яценко Е.Ю., Мудрик И.М. Изучение влияния адиахрома на сорбитоловый путь утилизации глюкозы на модели алоксанового диабета

Михайлюк Є.О., Білай І.М., Пругло Є.С. Гепатопротекторні властивості похідних 1,2,4-тріазолу

Міщенко О.Я. Клініко-економічні аспекти антибіотикотерапії позалікарняних інфекцій дихальних шляхів

Морозов А.М., Ніколаєва В.В. Нормативне регулювання клінічних випробувань лікарських засобів в Україні

Мохамад Махмуд Ассаф, Щокіна К.Г. Експериментальне вивчення антиексудативної активності екстрактів листя та кореня лопуха на моделі зимозанового набряку у щурів

Набока О.И., Алексеева М.А. Изучение миотропной спазмолитической активности карборена на изолированных фрагментах почечной артерии крыс

Николаева В.В., Москаленко Д.П. Гармонизация украинских и мировых стандартов в сфере порядка предоставления сообщений о подозреваемых серьезных непредвиденных побочных реакциях

Остапенко А.А., Белай И.М. Оценка гипополипидемической активности 7-(2-гидрокси-3-изопропоксипропил)-3-метил-8-(4-фенилпиперазин-1-ил)-ксантина при гиперлипидемии, вызванной введением твина-80

Панасенко О.І., Гоцуля Т.С., Гоцуля А.С., Книш Є.Г. Синтез та фізико-хімічні властивості похідних галогенідів 1-г-4-[(5-нітрофуран-2-іл)-метиленаміно]-4н-1,2,4-тріазол-1-іум та 1-г-3,5-диметил-4-[(5-нітрофуран-2-іл)-метиленаміно]-4н-1,2,4-тріазол-1-ум

Панасенко О.І., Кучерявий Ю.М., Гоцуля А.С., Книш Є.Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості s-похідних 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-г-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Перцева Т.А., Перцева Н.О., Мищенко Н.А., Турлюн Т.С. Патогенетические аспекты применения аминокислоты таурин в комплексном лечении сахарного диабета

Поготова Г.А., Чекман І.С., Горчакова Н.О., Небесна Т.Ю. Фармакологічні та квантово-хімічні властивості поліненасичених жирних кислот

Позднякова А.Ю., Куценко Т.О. Фармакологічна ефективність поліфенольного комплексу з суцвіть липи серцелистої та сиропу «липофен» при диклофенаковій гастропатії

Попов С.Б., Березняков А.В. Порівняння ефективності протизапальних засобів на моделі лінійних ран шкіри

Попович В.П. Гепатопротекторна дія лікарського препарату рослинного походження - фламікар

Поталов С.О., Голдовський Б.М., Серіков К.В., Корогод С.М., Льовкін О.А., Горобець В.П. Ендогенні механізми антіноцицептивного знеболення операцій з великою крововтратою

Поталов С.А., Голдовский Б.М., Сериков К.В., Семенова Т.А., Левкин О.А., Задорожко Е.А., Случевский А.В. Гомеостазобеспечивающая инфузионная терапия

Прискока А. О. Фармакологічні ефекти наночастинок срібла

Пругло Є.С., Білай І.М., Щербина Р.О., Попельнюк І.В., Сафонов А.А., Гоцуля А.С., Куліш С.М. Діуретичні властивості нових похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпідемії

Пузиренко А.М., Горчакова Н.О., Чекман І.С., Брюзгіна Т.С. Оцінка впливу амлодипіну, бісопрололу та їх комбінації на жирнокислотний склад ліпідів

еритроцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією

Рак Т. М., Романенко М. І., Полевик І. К., Мартинюк О. О., Александрова К. В., Шарапова Т. А. Пошук антигіпоксичних сполук серед похідних імідазо [1,2-f] ксантиніл-8-алканових кислот

Рак Т.М., Романенко М.І., Самура Б.А., Таран А.В., Макоїд О.Б. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних оксазоло[2,3-f] ксантину

Распутняк С.С., Ніколаєва В.В., Ковтун Л.І., Янкова Л.Я., Криворучко Я.В., Кузьменко І.І. Контроль клінічних випробувань лікарських засобів

Рибак Л. М. Дослідження амінокислотного складу трави і кореневищ герані кроваво-червоної *geranium sanguineum* l

Рибалкін М.В., Філімонова Н.І. Імунологічні дослідження фракцій алергенів *Candida* при виявленні кандидамікозів

Романенко М. І., Іванченко Д. Г., Шарапова Т. А., Самура Б. А., Макоїд О. Б., Білоконь Л. Є. Пошук знеболюючих та протизапальних засобів серед 1- та 7-фенетилксантинів

Романенко М. І., Іванченко Д. Г., Самура Б. А., Таран А. В., Білоконь Л. Є. Пошук анальгетичних і протизапальних засобів серед 1,7,8-тризаміщених ксантину

Романенко М. І., Мартинюк О. О., Іванченко Д. Г., Александрова К. В., Самура Б. А., Таран А. В. Синтетичні дослідження з пошуку нейролептичних засобів в ряді 7,8-дизаміщених ксантину

Рубан О.А., Березняков А.В. Вивчення протизапальних властивостей нової комбінобаної мазі з екстрактом солодки

Рябова О.А., Кашута В.Е. Применение плазмафереза в комплексном лечении больных атопическим дерматитом

Самура Б.Б. Мониторирование артериального давления у больных хронической лимфоцитарной лейкемией, получающих полихимиотерапию

Самура Б.Б., Салионова В.И., Ушакова В.В. Состояние и перспективы развития гематологической службы

Саріан О.І. Засоби метаболічної дії в лікуванні хворих на псоріаз

Сафонов А.А, Панасенко О.І., Книш Є.Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-гетерил-4-(арил-, гетериламіно)-1,2,4-тріазол-3-тіолів

Серіков К.В., Воротинцев С.І., Поталов С.О., Голдовський Б.М., Корогод С.М., Льовкін О.А., Горобець В.П. Вибір знеболеньяпри інтраопераційній нормоволемічній гемодилуції

Серіков К.В., Голдовський Б.М., Поталов С.О., Корогод С.М., Воротинцев С.І., Льовкін О.А., Горобець В.П. Диференційна інфузійно-трансфузійна терапія травматичних кровотеч

Сербина И.М., Калашникова В.С., Качук Ю.В. Современные методы лечения аксиллярного гипергидроза

Сербина И.М., Шмелькова К.С., Качук Ю.С., Калашникова В.С. Патогенетический подход к лечению гнездной алопеции

Смойловская Г.П., Хортецкая Т.В., Мазулин А.В., Гречаная Е.В. Поиск перспективных видов рода *plantago* I

Сова Д.Є. Фармакологічні та біохімічні властивості лізіноприлу

Стрілець О.П., Трутаєв І.В., Стрельников Л.С. Вивчення мікробіологічної чистоти нових комбінованих антигіпертензивних таблеток

Сыровая А.О., Наконечная С.А., Грабовецкая Е.Р. Изучение влияния кофеина на жаропонижающий эффект диклофенак-натрия в эксперименте

Таніна С.С., Бондаренко Л.Б., Карацуба Т.А. Роль колагену позаклітинного матриксу в реалізації ефектів адриабластину та актиноміцину D

Таран А.В., Самура Б.А., Матвийчук Е.П., Рак Т.М., Романенко Н.И. Взаимодействие замещенных 7,8-n,n-диалкиламино-3-метилксантинов с аналептиками

Торяник Е.Л. Физиологические функции эстрадиола и эстрила

Торяник Е.Л., Березнякова А.И. К вопросу о морфофункциональной характеристике задней и промежуточной долей гипофиза плодов от матерей с артериальной гипертензией

Тригубчак О.В., Грошовий Т.А. Вивчення гострої токсичності кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової

Хохлова К.О., Вишневська Л.І. Актуальність створення фітопрепаратів для використання у кардіологічній патології

Цивунін В.В., Вишневська Л.І. Аналіз асортименту фітотерапевтичних онкологічних препаратів, представлених на фармацевтичному ринку України

Цуркан О.О., Голембіовська О.І., Корнієнко О.В. Дослідження гідроксикоричних кислот суховершків звичайних (*prunella vulgaris* L.)

Цуркан О.О., Ковальчук Т.В., Гергель О.В. Вивчення амінокислотного складу надземної частини шовковиці

Черчесова О. Ю., Романенко М. І., Мартинюк О. О., Самура Б. А., Самко А. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 3-метил-7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофеноксипропіл-8-*n*-піперазиноксантинів

Черчесова О. Ю., Романенко М. І., Александрова К. В., Мартинюк О. О., Макоїд О. Б. Пошук антиоксидантних та антигіпоксичних сполук серед похідних 8-гідразино-7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофеноксипропілксантинів

Шевченко К.С., Сахарова Т.С. Сучасні підходи до лікування подагри

Щокіна К.Г., Штриголь С.Ю., Дроговоз С.М. Вивчення антидепресивних властивостей рекомбінантного антагоністу рецепторів інтерлейкіну-1

Щербина Р.О., Панасенко О.І., Книш Е.Г. Дослідження гіпоглікемічної активності похідних 2-(4-*R*-5-*R*₁-1*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтію) ацетальдегіду при експериментальній гіперліпідемії

Юрченко Д.М., Александрова К.В., Мартинюк О.А., Самура Б.А., Таран А.В., Лазько А.В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості бензиліденгідразидів 8-бензиламіноксантиніл-7-ацетатної кислоти

Юрченко І.А., Філатова Е.А., Барков В., Черкун А.В., Колотило О.Н., Сенько Е.Д., Богуславський Ю.В. Ботаника в судебнo-токсикологическом анализе

Юрченко І.О., Філатова О.О., Черкун А.В., Колотило О.Н., Сенько К.Д., Богуславський Ю.В. Антидототерапія як специфічний вид фармакотерапії

Юрченко І.О., Філатова О.О., Черкун А.В., Колотило О.Н., Сенько К.Д., Богуславський Ю.В. Експрес-діагностика отруень психоактивними речовинами

Яковенко В.К., Доровський О.В. Фармакоекономічні аспекти фармакотерапії нервової системи

Яковлева О.С. Обґрунтування підходів до фармацевтичного забезпечення хворих на наркозалежність

Яковлева Л.В., Ткачева О.В. Обоснование разработки новых комбинированных ранозаживляющих мазей

СТАТТІ

Бездітко Н.В., Фадєєнко Г.Д., Герасимова О.О., Кириченко О.А., Кушнір І.Е., Пустовіт В.О. Фармакоєкономічний аналіз різних схем терапії гастроєзофагальної рефлюксної хвороби

Білай І.М., Пругло Є.С., Назаренко О.О., Білай А.І., Стец Р.В., Райкова Т.С., Бушуєва І.В., Демченко В.О., Зарічна Т.П., Красько М.П., Пашко О.Є., Серіков В.І., Остапенко А.О. До фармакології лікарських засобів рослинного походження при експериментальній гіперліпідемії

Білай І.М., Райкова Т.С., Пругло Є.С., Бушуєва І.В., Зарічна Т.П., Білоус М.В., Демченко В.О., Стець Р.В., Кандибей Н.В. Дослідження вітчизняного ринку антиатеросклеротичних препаратів

Білай І.М., Різник Я.Ю., Білай С.І., Демченко В.О., Красько М.П., Райкова Т.С., Пругло Є.С., Алімпієв О.О., Міцик А.Ф., Величко Н.В., Мізіна О.А., Остапенко А.О. Вивчення ефективності та безпеки метаболітотропного засобу у хворих з дисліпопротеїдемією

Белай И. М., Резник Я. Ю., Белай Н.Н., Пругло Е.С., Стец Р.В., Райкова Т.С., Салионова В.И., Остапенко А.А., Красько Н.П., Демченко В.О., Резниченко Ю.Г., Сериков В.И. Рациональное применение лекарственных средств в кардиологии

Белай И. М., Резник Я.Ю., Белай А.И., Пругло Е.С., Райкова Т.С., Стец Р.В., Красько Н.П., Демченко В.О., Резниченко Ю.Г. Рациональная фармакотерапия в гериатрии

Білай І.М., Різник Я.Ю., Демченко В.О., Красько М.П., Райкова Т.С., Пругло Є.С., Алімпієв О.О., Міцик А.Ф., Величко Н.В., Мізіна О.А. Використання тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих ІХС

Білай І.М., Стець Р.В., Стець В.Р., Райкова Т.С., Бушуєва І.В., Демченко В.О., Пругло Є.С., Красько М.П., Остапенко А.О. Шляхи вдосконалення розвитку фармацевтичного сектору

Бищенко В.В., Самура І.Б., Добра О.О., Матвійчук А.В. Вплив зборів лікарських

рослин на видільну функцію нирок

Бушуєва І.В., Михайловська Ю.В., Білай І.М., Зарічна Т.П., Райкова Т.С., Демченко В.О., Стець Р.В., Пругло Є.С., Кандибей Н.В., Волошина В.О. Сучасні проблеми розвитку ринку гомеопатії в Україні

Голдовский Б.М., Петрушевская М.В., Сериков К.В., Поталов С.А., Воротынцев С.И. Поддержание церебрального перфузионного давления в комплексе неотложной медицинской помощи у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения

Голдовский Б.М., Поталов С.А. Скорая помощь в системе медицинских услуг

Голдовский Б.М., Стрижко Е.В., Сериков К.В., Поталов С.А., Левкин О.А. Неотложная медицинская помощь при политравме

Голдовський Б.М., Риндіна Л.І., Поталов С.О., Лабенський Д.В. Особливості лікування аритмій на догоспітальному етапі

Давидова А.Г. Інтенсивна терапія синдрому бронхіальної обструкції у дітей (огляд літератури)

Деримедвідь Л.В., Зеленін Ю.В. Дослідження анти альтеративних властивостей комплексної гомеопатичної мазі “Дерматроп”

Еременко Р.Ф., Ковалев С.В. Изучение адаптогенной активности экстракта травы люцерны посевной на фоне физической нагрузки

Загайко А.Л., Красильникова О.А., Кравченко А.Б., Воронина Л.Н., Заика С.В. Влияние экстракта из семян винограда культурного на состояние слизистой желудка в условиях моделирования этанольного поражения

Кліщ І.М., Демчук М.Б., Куліцька М.І. Вивчення противиразкової активності таблеток фамотидину з тіотриазоліном

Коваленко Е.О., Сятиня М.Л., Сятиня В.А. Аналіз лікарського забезпечення вагітних в умовах стаціонару

Кононенко А.Г., Малоштан Л.М., Ткаченко М.Ф., Мудрик І.М. Вивчення антиоксидантних та антицитолітичних властивостей водного екстракту листків кукурудзи

Корниенко В.И., Таран А.В., Романенко Н.И. Влияние замещенных 7-алкил-8-пиперазино-3-метилксантинов на висцеральную стимуляцию и течение флогогенной воспалительной реакции

Коробко Д.Б., Березовський О.В., Палагнюк М.М., Пилипів Є.С. Синтез і фізико-хімічні властивості деяких 7-аралкіл-(алкеніл)-8-бромо-(тіо-)теофілінів

Куручкин Ю.Ф., Алексеенко Ю.П., Клименко С.А., Сериков К.В. Анализ осложненной регионарных анестезий за три десятилетия в клинике 9-й городской клинической больницы г.Запорожья

Куручкін М.Ю. Концепція збалансованої багатокомпонентної анестезії у новонароджених та немовлят з використанням центральних нейроаксиальних блокад (огляд літератури)

Маційчук О.П. Порівняльне дослідження складу та кількісного вмісту мінеральних речовин у листках подорожнику великого та подорожнику ланцетолистого

Медвідь І.І., Фіра Л. С, Пласконіс Ю.Ю. Дослідження впливу густого екстракту з листя білої шовковиці на вільнорадикальні процеси в організмі щурів, уражених тетрахлорметаном

Мохамад Махмуд Ассаф, Щекина Е.Г., Деримедведь Л.В., Дроговоз С.М. Обоснование экспериментального исследования противовоспалительных свойств препаратов лопуха большого

Негода Т.С., Сятиня М.Л., Попович В.П., Сятиня В.А. Інформаційно-пошукова система «лікар-аптека-споживач»

Олещук О.М. Вплив глутаргіну на перекисне окислення, антиоксидантну та мікросомальну системи печінки при отруєнні чотирихлористим вуглецем

Остапенко А.А., Белай И.М. К фармакологии производных ксантина при холестериновом кормлении у кроликов

Павх О.І., Соколова Л.В., Бердей І.І., Барна О.М. Порівняльна характеристика носіїв м'яких лікарських форм – емульгелів та гелів

Перцева Н.О., Турлюн Т.С., Ярова І.Л., Черкасова О.Г. Ефективність гіполіпідемічної терапії в умовах роботи школи для хворих з порушенням ліпідного обміну

Пласконіс Ю.Ю., Соколова Л.В., Медвідь І.І. Дослідження впливу технології обробки екстрагенту для отримання настойки шовковиці методом гідродинамічної кавітації

Прийменко А.О., Казунин М.С., Васильев Д.А., Просяник А.В., Прийменко Б.А., Самура Б.А., Таран А.В. Синтез, физико-химические и биологические свойства производных 2-((3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1н-пурин-8-

ил)-метилтио)алкановых кислот

Пругло Є.С., Білай І.М., Михайлюк Є.О., Щербина Р.О., Парченко В.В., Каплаушенко А.Г., Гоцуля А.С. Вивчення гострої токсичності солей 2-(4-г-5-г₁-4h-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот та похідних 4-г-5-г₁-4h-1,2,4-тріазол-3-тіону

Пюрик Я.В. Остеогенна активність штучних замінників кістки в поєднанні з аутологічним кістковим мозком при лікування одонтогенних кіст

Пюрик М.В. Використання олії чайного дерева для лікування післяопераційних ран у хворих на жовчнокам'яну хворобу з супутнім цукровим діабетом

Самура Б.А., Киреев И.В., Бакуменко М.Г., Литвинова О.Н., Осолодченко Т.П. Современные тенденции в диагностике и фармакотерапии заболеваний вызванных гриппом А

Самура Б.А., Матвийчук Е.П., Романенко, Н.И., Голдовский Б.М., Мартынюк О.А. Влияние замещенных 3-метил-7-алкил-8-пиперидиноксантинов на возбудимость висцеральных ноцицепторов и течение воспалительной реакции у крыс

Самура Б.Б. Особенности функции миокарда у больных хронической лимфоцитарной лейкемией после полихимиотерапии

Самура И.Б., Панасенко А.И., Самура Б.Б., Парченко В.В., Самура Т.А. Антифибрилляторная активность 3,4-дизамещенных 5-фурил-1,2,4-триазола

Самура И.Б., Матвийчук Е.П., Романенко Н.И. Висцеральная стимуляция и течение флогогенной воспалительной реакции

Самура Т.А., Березин А.Е. Роль матриксных металлопротеиназ как маркеров повреждения при инфаркте миокарда

Соколова Л.В., Барна О.М. Сучасне використання можливостей сублимаційної сушки для отримання лікарських препаратів

Степанова К.О., Должикова О.В., Малоштан Л.М. Вплив песаріїв «меланізол», «клімедекс» та «фітовагін» на стан системи ПОЛ-АОС щурів-самиць на тлі «механічного» вагініту

Супрун Э.В. Влияние ронколейкина на динамику неврологических нарушений при экспериментальном геморрагическом инсульте

Таран А.В., Самура И.Б., Романенко Н.И. Исследование диуретической активности замещенных 7-алкил-8-морфолино-3-метилксантинов

Шмелькова К.С., Сербина И.М. Практический взгляд на использование современного топического глюкокортикостероида

Самура Б.А., Деримедведь Л.В., Погорилец Е.А. Breast self-exam aid – прогрессивный метод в маммологии

Секція II

АСПЕКТИ ВИКЛАДАННЯ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ, ДИСЦИПЛІН У ВИЩИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДАХ

ТЕЗИ

Ветютнева Н.О., Пилипчук Л.Б., Марусенко Н.А., Тодорова В.І., Буднікова Т.М., Радченко А.П. Викладання питань медичної хімії на циклах тематичного удосконалення провізорів

Гайдай Г.Л., Ніженковська І.В., Ягупова А.С. Сучасний стан викладання біологічної хімії в національному медичному університеті

Горчакова Н.О. Сучасні науково-методичні аспекти викладання фармакології серцево-судинних засобів

Дяченко В.Ю., Горчакова Н. О., Савченко Н. В. Біоетичні аспекти викладання безпеки лікарських засобів в курсі фармакології

Звягінцева Т.В., Федак Н.М., Миронченко С.І. Оптимізація викладання медико-біологічних дисциплін у вищих медичних навчальних закладах

Лісовий В.М., Звягінцева Т.В., Єрмоленко Т.І. Особливості засвоєння студентами навчального матеріалу з фармакології

Сирова Г.О., Шаповал Л.Г., Грабовецька Є.Р., Шаповал О.В, Вакуленко Н.В. Порівняльний аналіз поточної та підсумкової успішності студентів-медиків і показників сертифікатів зовнішнього незалежного оцінювання

Яковлева Л.В., Герасимова О.О., Бездітко Н.В., Міщенко О.Я., Ткачова О.В., Кириченко О.М. Досвід викладання дисципліни „доказова

медицина” магістрантам спеціальності „клінічна фармація”

СТАТТІ

Білай І.М., Войтенко Г.М., Рижов О.А., Дарій В.І., Білай А.І., Стец Р.В., Пругло Є.С., Райкова Т.С., Бушуєва І.В., Зарічна Т.П., Демченко В.О., Кандибей Н.В., Резніченко Ю.Г., Пашко О.Є. Клінічна фармакологія коректорів метаболізму у викладанні провізорам-інтернам на факультеті післядипломної освіти

Білай І.М., Дарій В.І., Рижов О.А., Райкова Т.С., Пругло Є.С., Білай А.І., Бушуєва І.В., Стец Р.В., Демченко В.О., Зарічна Т.П., Кандибей Н.В., Резніченко Ю.Г., Красько М.П. Методичні аспекти викладання клінічної фармації провізорам-інтернам: курація хворих та написання протоколу з безпечного та ефективного застосування лікарських препаратів

Білай І.М., Дарій В.І., Рижов О.А., Райкова Т.С., Пругло Є.С., Бушуєва І.В., Стец Р.В., Демченко В.О., Зарічна Т.П., Кандибей Н.В., Білай Н.М., Резніченко Ю.Г., Красько М.П., Остапенко А.О. Методологічні та практичні особливості викладання клінічної фармації провізорам-інтернам

Білай І.М., Дарій В.І., Войтенко Г.М., Білай С.І., Рижов О.А., Райкова Т.С., Бушуєва І.В., Стец Р.В., Демченко В.О., Пругло Є.С., Зарічна Т.П., Кандибей Н.В., Резніченко Ю.Г., Серіков В.І. Проведення практичного заняття для провізорів-інтернів по клінічній фармації діуретичних лікарських засобів

Васюк С. О., Швець В. М., Коржова А. С. Застосування тестового контролю для оцінювання знань студентів з аналітичної хімії в умовах кредитно-модульної системи навчання

Самура І.Б., Тихоновський О.В., Моргунцова С.А., Самура Б.Б., Неруш А.В. Методичні і практичні аспекти викладання фармакології іномовним студентам на англійській мові

Чекман І. С., Горчакова Н. О., Марушко Ю. В., Савченко Н. В., Небесна Т. Ю. Науково-педагогічні основи викладання фармакології слухачам факультету підвищення кваліфікації

Яковлева Л.В., Мищенко О.Я., Бездетко Н. В., Герасимова О.О. Кириченко О.Н., Ткачева О.В. Методические подходы преподавания студентам навыков подготовки презентации в дисциплине «подготовка фармацевтического представителя»

ЛІКИ – ЛЮДИНІ

Сучасні проблеми створення вивчення та апробації лікарських засобів

*Матеріали XXVIII всеукраїнської науково-практичної
конференції з міжнародною участю*

Відповідальний редактор – Черних В.П.
Заступник відповідального редактора – Самура Б.А.
Відповідальний секретар – Таран А.В.

Видавництво Національного фармацевтичного університету
Україна, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53
Свідоцтво серії ДК № 33 від 04.04.2000 р.

Підписано до друку 15.01.11. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Друк ризографія.
Ум. друк. арк. 23,25. Зам. № 048-09.
Надруковано СПД ФО Бровін О.В. Св-во 2708608999
м. Харків, майдан Свободи, 7. Т. (057) 758-01-08, (8066) 822-71-30

