

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, РОЗРОБЛЕНИХ У НФАУ

Л.В.Яковлева, О.М.Шаповал

Національна фармацевтична академія України

Ключові слова: клінічні випробування; терапія; ненаркотичні анагетика та НПЗЗ; виразкові ураження ШКТ; гепатопротектор; антиалергійний препарат

Представлений аналіз результатів клінічних випробувань шести нових вітчизняних препаратів синтетичного та природного походження, найбільш перспективних з 24, створених у НФАУ за останні 10 років. Доклінічне вивчення, організація клінічних досліджень і робота з ДНЕЦЛЗ МОЗ України по впровадженню цих препаратів проводяться ЦНДЛ. У клінічних умовах підтверджена висока терапевтична ефективність та безпечність застосування нових препаратів у пацієнтів із захворюваннями різноманітної етіології згідно з фармакологічним профілем лікарського засобу. Результати клінічних випробувань препаратів "Анальбен", "Альтан", "Мазь альтанова 2%", "Глюкорибін", "Піфламін" та мазі "Ліповіт" свідчать про їх високий рівень упровадження і про значний науковий потенціал учених НФАУ, які створили високоефективні та безпечні лікарські засоби.

Результатом багаторічної роботи вчених НФАУ є створення нових лікарських засобів синтетичного і природного походження, які в даний час знаходяться на різних стадіях впровадження. Доклінічне вивчення, організація клінічних випробувань та робота з ДНЕЦЛЗ МОЗ по впровадженню цих препаратів проводяться ЦНДЛ. Всього за 10 років роботи співробітники ЦНДЛ брали участь у розробці 24 препаратів, створених у НФАУ. Нижче наведений аналіз результатів клінічних випробувань 6 нових препаратів, які є перспективними та знаходяться на високих стадіях впровадження.

Оригінальний синтетичний препарат з групи ненаркотичних анагетиків (ННА) та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) таблетки "Анальбен" (автори: В.І.Кабачний, Є.Я.Левітін, В.П.Черних, Л.В.Яковлева). Клінічні дослідження були проведені в Харківському НДІ ортопедії та травматології ім. М.І.Ситенка на кафедрі клінічної фармації Націона-

льної фармацевтичної академії України та в Українській медичній стоматологічній академії.

Препарат рослинного походження з антиоксидантними властивостями таблетки "Альтан" для лікування виразкових уражень шлунково-кишкового тракту (ШКТ), діючою речовиною яких є субстанція, одержана з шишок вільхи клейкої та сірої (автори: А.Г.Сербін, О.П.Хворост, Л.В.Яковлева, Є.В.Гладух, В.В.Болотов, В.С.Бондарь та ін.). Клінічні випробування були проведені на базі Українського НДІ терапії АМН України, Українського НДІ гастроентерології, Харківського обласного центру реабілітації чорнобильців, Української медичної стоматологічної академії, на кафедрі клінічної фармації Національної фармацевтичної академії України, на кафедрі гастроентерології та дієтології КМАПО.

Мазь альтанова 2% для лікування пошкоджень шкіри різноманітної етіології. До складу мазі входить субстанція альтану, одержана з шишок вільхи клейкої та сірої

(автори: Л.В.Яковлева, А.Г.Сербін, О.П.Хворост, Є.В.Гладух, В.В.Болотов та ін.). Клінічні випробування були проведені на базі Українського НДІ дерматології та венерології, Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця.

Препарат гепатопротекторної дії рослинного походження таблетки "Піфламін", створені на основі субстанції, яка є поліфенольним комплексом речовин флавоноїдної природи та одержана з трави гороху посівного (автори: А.М.Ковальова, А.М.Комісаренко, Л.В.Яковлева, В.П.Черних, В.М.Ковальов, О.О.Герасимова та ін.). Клінічні дослідження були проведені на базі Українського НДІ терапії АМН України та на кафедрі гастроентерології та дієтології КМАПО.

Антиалергійний препарат у вигляді таблеток "Глюкорибін", створений на основі полісахаридного комплексу з листя смородини чорної (автори: В.С.Кисліченко, В.М.Ковальов, Є.В.Криворучко, Л.В.Яковлева, Н.Ф.Сапожникова, В.В.Чікіткіна, О.В.Супрун, В.О.Заболотний). Клінічні дослідження були проведені на базі Українського НДІ дерматології та венерології

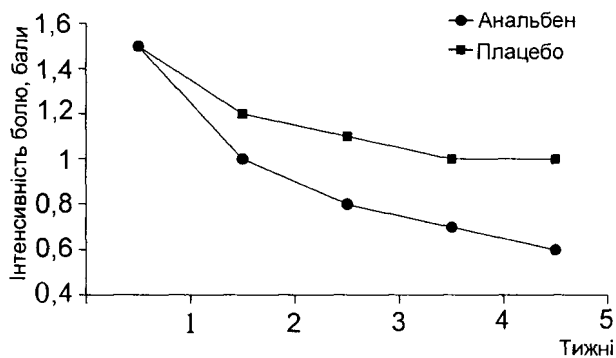


Рис. Динаміка інтенсивності болю в процесі лікування анальбеном

та Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця.

Мазь "Ліповіт" для лікування пошкоджень шкіри різноманітної етіології. До складу мазі входить субстанція, яка являє собою ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного (автори: О.І.Тихонов, О.М.Котенко, Н.В.Живора, Л.В.Яковлева, О.В.Ткачова). Клінічні дослідження проводились на базі Українського НДІ дерматології та венерології і Харківського НДІ ортопедії та травматології ім. М.І.Ситенка.

Анальбен — новий синтетичний препарат з групи ННА та НПЗЗ. За хімічною структурою — це 2,4-дихлорбензоат калію. За даними доклінічних досліджень новий препарат виявляє виражені протизапальні, аналгетичні, жарознижуючі, антиоксидантні, гепатопротекторні властивості, не чинить ульцерогенної та алергізуючої дії та рекомендований для лікування хворих з ураженнями опорно-рухового апарату та больовими синдромами [1].

В даний час завершується II фаза клінічних випробувань анальбену. В процесі проведення двох фаз клінічних випробувань була підтверджена ефективність та нешкідливість нового препарату в клінічних умовах та встановлено, що таблетки "Анальбен" по 0,001 г добре переносяться хворими, не мають патологічного впливу на лабораторні показники, не виявляють алергізуючого та типових для НПЗЗ ульцерогенного та гепатотоксичного ефектів. У процесі лікування анальбеном відмічене суттєве покращення рухливості уражених суглобів, зменшення інтенсивності запального

процесу, зменшення больового синдрому, вранішньої скутості та інших ознак захворювання [9, 10, 11, 18]. Так, на рисунку показана динаміка інтенсивності болю, яка виражена в балах, у групах хворих на дистрофічні захворювання тазостегневих суглобів та поясничний відділ хребта, яким призначався анальбен по 2 таблетки 5 разів на день у порівнянні з групою плацебо. Як показали дослідження, анальбен сприяв зменшенню інтенсивності болю після лікування у 2,5 рази в порівнянні з показником до лікування та у 1,5 рази в порівнянні з групою хворих, що одержували плацебо. Ці клінічні дані свідчать про значну аналгетичну дію таблеток анальбену [18].

За результатами двох фаз клінічних випробувань "Анальбен" є ефективним та нешкідливим препаратом для комплексного лікування дистрофічних захворювань опорно-рухового апарату, реактивного поліартрити, ревматизму, обмінного артрити, коксартрозу, хвороби Бехтерева, спондилоартрозу поясничного відділу хребта, больового синдрому, радикуліту та остеохондрозу [9, 10, 11, 18].

Наступним об'єктом клінічних випробувань були таблетки "Альтан" по 0,01 г, які мають антиоксидантну дію та призначені для лікування виразкових уражень ШКТ. На сучасному етапі препарат зареєстрований в Україні на виробника НВЦ "Борщагівський ХФЗ", де освоюється його промисловий випуск. Діючою речовиною альтану є похідні елаготанінів з групи гідролізованих дубильних речовин, які мають фенольну структуру і здатні проявляти антиоксидантні властивості [2]. Дані літе-

ратури свідчать про те, що виразкові ураження ШКТ розвиваються на фоні активації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та виснаження резервів антиоксидантної системи. Патологічна активація ПОЛ підтримує відхилення в клітинному метаболізмі: гальмування проліферативних процесів, дезінтеграція мембран, вторинна ушкоджуюча дія лізосомальних гідролаз, мутації ДНК, дезорганізація дії ферментів, пригнічення утворення регуляторів клітинного поділу — циклонуклеотидів та простагландинів. Наведені вище чинники є основою для фармакотерапії виразкових уражень ШКТ антиоксидантами [27]. Альтан володіє вираженою антиоксидантною, мембраностабілізуючою, протизапальною, репаративною, у більш значних дозах в'яжучою та антимікробною дією, яка реалізується як противиразковий ефект при різноманітних виразкових ураженнях ШКТ незалежно від локалізації [2].

У процесі проведення двох фаз клінічних випробувань була встановлена виражена ефективність альтану при лікуванні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки у випадках "короткого" виразкового анамнезу та при розмірах виразок не більше 1 см у діаметрі [3-8, 12]. Так, в одній з клінік при проведенні аналізу клінічної ефективності альтану була виявлена наступна закономірність в залежності від розмірів виразкового дефекту: у хворих з розміром виразки до 1 см повне загоювання наступало у 100% випадків, у хворих з "великими" виразками (більше 1,0 см у діаметрі) повне загоювання наступало у 80% випадків [12]. Також високу терапевтичну ефективність цього препарату спостерігали при лікуванні ерозивного гастродуоденіту, неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона з легким та середньотяжким перебігом захворювання [6, 7]. Результати клінічної апробації альтану свідчать про його виражену противиразкову, протизапальну, репаративну, антимікробну дію, нормалізуючий

вплив на співвідношення агресивних та захисних факторів у порожнині шлунка, а також про здатність стимулювати резистентність слизових оболонок [3, 8, 12]. Також альтан володіє вираженими гепатопротекторними властивостями [13], що дозволяє призначати його хворим із супутніми захворюваннями печінки.

З використанням субстанції альтану був розроблений комбінований лікарський препарат для лікування пошкоджень шкіри різноманітної етіології “Мазь альтанова 2%” в тубах по 30 г. Діючими речовинами мазі є субстанція альтану та димексид. Препарат містить наступні складові: субстанція альтану — 2 г; димексид — 3 г; поліетиленоксид-400 — 30 г; масло вазелінове — 20 г; препарат ОС-20 — 1,5 г; спирти синтетичні первинних жирних фракцій С₁₆-С₂₁ — 6,5 г; вода очищена — до 100 г.

Фармакологічна дія препарату обумовлена антимікробними, протизапальними, мембраностабілізуючими, антиоксидантними та ранозагоючими властивостями субстанції альтану [14]. Димексид вводи для кращого розчинення субстанції альтану, який при місцевому застосуванні виявляє також протизапальну, місцевоанестезуючу дію, помірний антисептичний та фібринолітичний ефект, підсилює проникнення через шкіру лікарських речовин. Основою мазі альтанової 2% є водно-гліколева емульсія першого роду, яка добре себе зарекомендувала і відповідає вимогам до препаратів для місцевого лікування гнійних ран [14].

На сьогоднішній день завершено II фазу клінічних випробувань препарату “Мазь альтанова 2%” та проводяться роботи з його впровадження у виробництво та медичну практику. Результати двох фаз клінічних досліджень нового препарату свідчать про його виражену антимікробну, протизапальну, репаративну та ранозагоючу дію. Дослідниками доведено, що мазь альтанова 2% є ефективним засобом епікутантної терапії хворих на піодермію,

мікробну екзему, ранові інфекції, дерматози та трофічні виразки гомілки, ускладнені гнійною інфекцією. За вираженістю терапевтичної дії мазь альтанова 2% значно перевершує препарат порівняння мазь “Нітацид-Дарниця” та не поступається стандартному препарату мазі “Стрептонітол-Дарниця”. Новий препарат добре переноситься хворими, нешкідливий, не чинить місцевоподразнюючої та алергізуючої дії. Дослідники рекомендують “Мазь альтанова 2%” для впровадження у виробництво та широкого застосування в медичній практиці з метою лікування пошкоджень шкіри різноманітної етіології [19, 22, 23].

Враховуючи неухильне зростання в Україні числа захворювань гепатобіліарної системи та недостатній арсенал лікарських засобів для їх терапії у НФАУ був створений новий гепатопротектор рослинного походження таблетки “Піфламін” по 0,125 г субстанції, яка є поліфенольним комплексом речовин флавоноїдної природи та одержана з трави гороху посівного. Таблетки піфламіну володіють протизапальною та жовчогінною дією. Механізм протизапальної активності препарату пов'язаний з антиоксидантними властивостями субстанції, які забезпечують мембраностабілізуючий ефект, що виражається у зниженні процесів цитолізу та запаленні в печінці, відновленні запасів глікогену та процесу жовчовиділення [15].

У даний момент наданий дозвіл на проведення II фази клінічних випробувань таблеток “Піфламін”. За результатами I фази клінічних досліджень встановлено добра переносимість піфламіну хворими та відсутність побічних ефектів, які є доступними для виявлення сучасними методами діагностики [20, 24]. Так, в одній з клінік 40% хворих відмітили переносимість препарату як відмінну, а 60% як добру [20]. Піфламін сприяє купіруванню основних клінічних проявів хронічних вірусних та токсичних гепатитів, що свідчить про його гепатопротекторну дію. Новий пре-

парат покращує фізико-хімічні властивості жовчі, підсилює екскрецію компонентів жовчі та її виділення і тим самим знижує явища внутрішньопечінкового та змішаного холестазу. За вираженістю терапевтичного ефекту піфламін не поступається силібору. Дослідники рекомендували новий вітчизняний гепатопротектор піфламін для подальшого вивчення та впровадження в медичну практику [20, 24].

Спільними зусиллями вчених НФАУ створений новий вітчизняний антиалергійний препарат рослинного походження таблетки “Глюкорибін” по 0,1 г, діючою речовиною яких є субстанція полісахаридного комплексу з листя смородини чорної [16]. На сьогодні завершена I фаза клінічних випробувань глюкорибіну. Метою клінічного дослідження було вивчення переносимості та терапевтичної ефективності препарату в умовах клініки у хворих на алергійні дерматози. За результатами клінічних випробувань переносимість глюкорибіну у хворих на алергодерматози оцінена як добра у 50% пацієнтів, задовільна — у 40% та як незадовільна — у 10% хворих [25]. Результати клінічних спостережень показали, що у 33,3% хворих, які одержували в комплексній терапії глюкорибін, наставала клінічна ремісія або значне клінічне покращення. У 56,7% хворих відмічалось клінічне покращення та у 10% препарат не проявив позитивного впливу. Дослідниками відмічено, що в результаті лікування глюкорибіном більш висока терапевтична ефективність спостерігалася у хворих на мікробну екзему, токсикодермію та алергійний дерматит, а незначне клінічне покращення було відмічене у хворих на atopічний дерматит та алергійний васкуліт [25]. Таким чином, результати I фази клінічних випробувань препарату “Глюкорибін” показали, що новий засіб володіє значною антиалергійною, десенсибілізуючою дією, досить добре переноситься хворими та рекомендований для подальшого клінічного вивчення та впровадження в медичну практику.

З метою розширення номенклатури лікарських засобів для лікування пошкоджень шкіри різноманітної етіології у НФАУ створений препарат — мазь “Ліповіт”, яка містить ліпофільний екстракт обніжки бджолоїної (ЛЕОП). Останній є комплексом ліповітамінів, зокрема каротиноїдів, токоферолів, ненасичених та насичених жирних кислот, терпенів, фітостеринів та інших біологічно активних речовин [17]. До складу мазі “Ліповіт” входять: ліпофільний екстракт обніжки бджолоїної — 3,0 г; масло вазелінове — 10,0 г; емульгатор №1 — 9,0 г; бутилоксіанізол — 0,15 г; ПЕО-400 — 10,0 г; бронітрол — 0,1 г; спирт етиловий 95% — 5,0 г; вода очищена — до 100,0 г.

Мазь “Ліповіт” виявляє протизапальну, ранозагоюючу та про-

тиопікову дію, стимулює репаративні процеси в рані, прискорюючи її грануляцію та епітелізацію [17]. На даному етапі закінчена I фаза клінічних випробувань нового препарату, за результатами якої встановлено, що мазь “Ліповіт” має комплекс фармакотерапевтичних властивостей, необхідних для лікування поверхневих ран різноманітної етіології (травматичних, опікових) у другій фазі ранового процесу, трофічних виразок, пролежнів, дерматозів, які супроводжуються ерозіями та виразками [21, 26]. Динаміка клінічних, біохімічних показників, а також загальний стан хворих при епікутантному застосуванні мазі свідчать про відсутність токсичної дії препарату та його добру переносимість. Позитивний клінічний ефект при застосуванні

мазі одержаний у переважній кількості пацієнтів, а у 60% випадків досягнута повна епітелізація ранових поверхонь [21, 26]. Таким чином, клінічні випробування мазі “Ліповіт” дозволили дослідникам рекомендувати проведення II фази клінічних випробувань та здійснювати подальше впровадження препарату у медичну практику.

Надані в цій статті результати клінічних випробувань препаратів “Анальбен”, “Альтан”, “Мазь альтанова 2%”, “Глюкорибін”, “Піфламін” та мазі “Ліповіт” свідчать про їх високий рівень впровадження та про значний науковий потенціал учених НФАУ, які створили високоефективні та безпечні лікарські засоби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Отчет о научно-исследовательской работе “Проведение доклинических фармакологических исследований субстанции анальбен и лекарственной формы”. — Научн. рук. проф. Л.В.Яковлева. — МЗ Украины, УкрФА. — 1993. — 179 с.
2. Отчет о научно-исследовательской работе “Изучение фармакологической активности и токсичности субстанции и таблеток “Альтан”, обладающих противовоспалительным действием”. — Научн. рук. проф. Л.В.Яковлева. — МЗ Украины, УкрФА. — 1993. — 173 с.
3. Отчет о результатах клинического изучения препарата “Альтан” (I фаза). — Научн. рук. к.м.н. Е.Я.Николенко. — МЗ Украины, Украинский НИИ терапии АМН Украины. — 1994. — 11 с.
4. Отчет о результатах клинического изучения препарата “Альтан” (I фаза). — Научн. рук. к.м.н. Н.М.Берега. — МЗ Украины, Украинский НИИ гастроэнтерологии. — 1994. — 4 с.
5. Отчет о результатах клинического изучения препарата “Альтан” (I фаза). — Научн. рук. А.Д.Вовк. — МЗ Украины, Харьковский областной центр реабилитации чернобыльцев. — 1994. — 5 с.
6. Отчет о результатах клинического изучения препарата “Альтан” (II фаза). — Научн. рук. проф. Ю.А.Филиппов. — МЗ Украины, Украинский НИИ гастроэнтерологии. — 1994. — 4 с.
7. Отчет о результатах второй фазы клинических испытаний препарата “Альтан”, проведенных на кафедре гастроэнтерологии и диетотерапии КИУ врачей. — Научн. рук. А.М.Пилецкий. — МЗ Украины, Киевский институт усовершенствования врачей. — 1995. — 6 с.
8. Отчет о результатах клинического изучения препарата “Альтан” (II фаза). — Научн. рук. проф. Н.Н.Грицай. — МЗ Украины, Украинская медицинская стоматологическая академия. — 1995. — 7 с.
9. Отчет о клинических испытаниях препарата “Анальбен” (I фаза). — Научн. рук. проф. С.Д.Шевченко. — МЗ Украины, Харьковский НИИ ортопедии и травматологии им. проф. М.И.Ситенко. — 1996. — 10 с.
10. Отчет о результатах клинического изучения препарата “Анальбен” (I фаза). — Научн. рук. проф. Н.Н.Грицай. — МЗ Украины, Украинская медицинская стоматологическая академия. — 1996. — 22 с.
11. Отчет о проведении клинических испытаний препарата “Анальбен” таблетки по 0,001 г (I фаза). — Научн. рук. проф. И.А.Зупанец. — МЗ Украины, УкрФА, клиническая база фармакологического комитета каф. клин. фармации. — 1996. — 14 с.

12. Отчет о проведении клинических испытаний препарата "Альтан" (таблетки по 0,01 г) II фаза. — Научн. рук. проф. И.А.Зупанец. — МЗ Украины, УкрФА, клиническая база Фармакологического комитета каф. клин. фармации. — 1996. — 20 с.
13. Отчет о клинических испытаниях препарата "Альтан" (II фаза). — Научн. рук. к.м.н. Е.Я.Николенко. — МЗ Украины, Украинский НИИ терапии АМН Украины. — 1996. — 9 с.
14. Отчет о научно-исследовательской работе "Документальное изучение специфической активности и безвредности мази альтан". — Научн. рук. проф. Л.В.Яковлева. — МЗ Украины, УкрФА. — 1996. — 63 с.
15. Отчет о научно-исследовательской работе "Изучение фармакологической активности и специфической токсичности пифламина". — Научн. рук. проф. Л.В.Яковлева. — МЗ Украины, УкрФА. — 1997. — 179 с.
16. Отчет о научно-исследовательской работе "Изучение фармакологической активности и специфической токсичности глюкорибина". — Научн. рук. проф. Л.В.Яковлева. — МЗ Украины, УкрФА. — 1997. — 179 с.
17. Отчет о научно-исследовательской работе "О результатах доклинического изучения субстанции ЛЭОП и мази, обладающих ранозаживляющей активностью". — Научн. рук. проф. Л.В.Яковлева. — МЗ Украины, УкрФА. — 1997. — 179 с.
18. Отчет о научно-исследовательской работе "Исследование терапевтической эффективности препарата "Анальбен" у больных с дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата" (II фаза). — Научн. рук. проф. Н.А.Корж. — МЗ Украины, Харьковский НИИ ортопедии и травматологии им. проф. М.И.Ситенко. — 1998. — 12 с.
19. Отчет о проведении I фазы клинических испытаний мази альтановой 2%. — Научн. рук. проф. Я.Ф.Кутасевич. — МЗ Украины, Украинский НИИ дерматологии и венерологии. — 1998. — 23 с.
20. Отчет о клинических испытаниях препарата "Пифламин" (I фаза). — Научн. рук. проф. О.Я.Бабак. — МЗ Украины, Украинский НИИ АМН Украины. — 1998. — 11 с.
21. Отчет о проведении I фазы клинических испытаний мази "Липовит". — Научн. рук. проф. Н.А.Корж. — МЗ Украины, Харьковский НИИ ортопедии и травматологии им. проф. М.И.Ситенко. — 1998. — 9 с.
22. Звіт про II фазу клінічних випробувань мазі альтанової 2%. — Наук. кер. проф. Я.Ф.Кутасевич. — МОЗ України, Український НДІ дерматології та венерології. — 1999. — 26 с.
23. Отчет о проведении клинических испытаний II фазы мази альтановой 2% производства НПЦ "Борщаговский ХФЗ". — Научн. рук. проф. В.Г.Коляденко. — МЗ Украины, Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца. — 1999. — 13 с.
24. Отчет о проведении клинических испытаний препарата "Пифламин" на кафедре гастроэнтерологии и диетотерапии КМАПО им. П.Л.Шупика. — Научн. рук. проф. Н.В.Харченко. — МЗ Украины, Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика. — 1999. — 9 с.
25. Отчет о проведении I фазы клинических испытаний в дерматологии нового отечественного антиаллергического препарата растительного происхождения глюкорибина. — Научн. рук. проф. Я.Ф.Кутасевич. — МЗ Украины, Украинский НИИ дерматологии и венерологии. — 1999. — 13 с.
26. Отчет о проведении I фазы клинических испытаний мази "Липовит" в дерматологии. — Научн. рук. проф. Я.Ф.Кутасевич. — МЗ Украины, Украинский НИИ дерматологии и венерологии. — 1999. — 13 с.
27. Яковлева Л.В., Сахарова Т.С., Бунятян Н.Д., Чікіткіна В.В. //Клінічна фармація. — 1999. — Т. 3, №1. — С. 27-29.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 45-00-86.
Національна фармацевтична
академія України

Надійшла до редакції 14.03.2000 р.