



**До 75-річчя ректора Національного фармацевтичного університету, дійсного члена (академіка) Національної академії наук України, лауреата Державної премії України, доктора фармацевтичних наук, доктора хімічних наук, професора Валентина Петровича Черних**

**For the 75-th anniversary of the rector of the National University of Pharmacy, active member (academician) of the National Academy of Sciences of Ukraine, laureate of the State Prize of Ukraine, Doctor of Pharmacy, Doctor of Chemistry, professor Valentyn Petrovych Chernykh**

5 січня 2015 року виповнилося 75 років ректору Національного фармацевтичного університету Валентину Петровичу Черних, дійсному члену (академіку) Національної академії наук України, лауреату Державної премії України, доктору фармацевтичних наук, доктору хімічних наук, професору. 2015 рік знаменний для Валентина Петровича ще й тим, що виповнюється 50 років його науково-педагогічної та громадської діяльності і 35 років перебування на посаді ректора.

Півстоліття життя віддано служінню благородній місії – підготовці фахівців для фармацевтичної галузі, підготовці наукових і науково-педагогічних кадрів, перебудові та реорганізації Національного фармацевтичного університету – головного фармацевтичного вищого навчального закладу України з історією, яка починалася у далекому 1805 році, реформуванню вищої фармацевтичної освіти та фармацевтичної галузі України.

В.П.Черних пройшов шлях від студента, аспіранта, асистента, доцента, професора, завідувача кафедри, декана, проректора з навчальної роботи до ректора Національного фармацевтичного університету.

Під керівництвом В.П.Черних Харківський фармацевтичний інститут пройшов складні етапи реорганізації від невеликого, маловідомого інституту до Національного фармацевтичного університету, який відповідає найвищим державним і міжнародним критеріям.

Сьогодні колектив університету налічує понад 20 тисяч співробітників і студентів. Під керівництвом видатного організатора Харківський фармацевтичний інститут, в якому навча-

In January 5, 2015, Valentyn Petrovych Chernykh, rector of the National University of Pharmacy (NUPh), active member (academician) of the National Academy of Sciences of Ukraine, laureate of the State Prize of Ukraine, Doctor of Pharmacy, Doctor of Chemistry, professor turned 75. The Year 2015 is also significant for Valentyn Petrovych by the 50th anniversary of his scientific pedagogical and social activities, and 35 years as the Rector.

Half a century of his life is devoted to the noble mission – training of specialists for the pharmaceutical industry, training of the research and academic staff, reconstruction and reorganization of the National University of Pharmacy, the main pharmaceutical higher school in Ukraine with the history dating back to the distant year 1805, reforming of the higher pharmaceutical education and pharmaceutical industry of Ukraine.

V.P.Chernykh had come a long way from a student, postgraduate student, teaching assistant, associate professor, professor, head of the Department, dean, vice-rector for academic affairs to the rector of the National University of Pharmacy, which he heads since 1980.

Under the leadership V.P. Chernykh the Kharkiv Pharmaceutical Institute passed the difficult stages of reorganization from a small, little-known institution to the leading National University of Pharmacy corresponding to the highest national and international criteria.

Today, the University community numbers over 20,000 employees and students. Under the leadership of an outstanding organizer the Kharkiv Pharmaceutical Institute, which had 1,600 students in one specialty «Pharmacy» with 6 Doctors of and

лися 1600 студентів за однією спеціальністю «Фармація» та працювали 6 докторів наук і 73 кандидати наук, виріс в унікальний науково-освітній комплекс – Національний фармацевтичний університет, в якому сьогодні навчаються 17 500 студентів за 14 спеціальностями та здійснюють науково-педагогічну діяльність 110 докторів наук і 500 кандидатів наук, середній вік яких становить 45 років. У 1991 р. Харківський фармацевтичний інститут одним із перших серед 900 ВНЗ отримав статус акредитованого на союзному рівні. У 1999 р. у першій п'ятірці ВНЗ України він набув статусу національного і став другим національним ВНЗ у м. Харкові.

Під керівництвом В.П.Черних здійснений кадровий «прорив» у НФаУ: з 1980 року підготовлено більше 130 докторів наук і 650 кандидатів наук. За рейтингом ЮНЕСКО серед 200 кращих університетів України НФаУ має один із найвищих показників якості науково-педагогічного потенціалу – 94%. За останні 15 років у НФаУ відкрито 13 нових спеціальностей, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, коледж. Протягом усього періоду управління університетом В.П.Черних сприяв забезпеченню його стабільного фінансового становища, створенню ефективної системи соціального захисту співробітників і студентів. НФаУ посідає лідерські позиції в Україні, в національному рейтингу він знаходиться на 2-му місці серед 18 медичних навчальних закладів і на третьому серед харківських університетів. Університет є флагманом фармацевтичної освіти серед навчальних закладів країн СНД. НФаУ нагороджений Почесною грамотою Кабінету Міністрів України за вагомий внесок у розвиток медичної та фармацевтичної науки і освіти. Це університет європейського рівня, визнаний у світі, який є дійсним членом міжнародних фармацевтичних та освітніх асоціацій. У 2013 р. НФаУ приєднався до Великої Хартії університетів. Будучи спеціалізованим ВНЗ, він забезпечує комплексну підготовку фахівців високої якості за всіма напрямками фармацевтичної галузі. У його аудиторіях отримали вищу фармацевтичну освіту понад 50 тисяч фахівців, серед яких понад 6 тисяч магістрів фармації для 82 країн світу. Підготовка фахівців для зарубіжжя – це вагомий чинник підвищення міжнародного іміджу нашої держави та освіти.

З метою реалізації державної політики кадрового забезпечення галузі В.П.Черних запропонував систему підготовки фахівців «на місцях» шляхом відкриття мережі з 20 фармацевтичних факультетів при медичних ВНЗ і забез-

73 Candidates of Sciences, grew up into a unique research and educational centre – National University of Pharmacy. Here at present 17,500 students study in 14 specialties, and 110 Doctors and 500 Candidates of Sciences with the average age of 45 carry out research and teaching activities. In 1991, the Kharkiv Pharmaceutical Institute was among the first 900 universities, which was accredited at the Union level. In 1999, it acquired the national status among the top five universities in Ukraine and became the second National University in Kharkiv.

There was a staff «breakthrough» at the NUPh under the supervision of V.P. Chernykh: more than 130 Doctors and 650 Candidates of Sciences have been trained since 1980. The NUPh has one of the highest indexes of the quality of research and educational potential – 94% among the top 200 universities in Ukraine according to the UNESCO rating. Over the past 15 years 13 new specialties, the Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement and the College appeared in the structure of the NUPh. Within the whole period of his leadership V.P.Chernykh has promoted the stable financial position of the University, effective system of social protection of employees and students. Today the NUPh occupies leading positions in Ukraine; in the national ranking it takes the 2nd place among 18 medical universities and the 3rd among Kharkiv universities, and is the leader of pharmaceutical education among the educational institutions of the CIS countries. The NUPh was awarded by the honorary certificate of the Cabinet of Ministers of Ukraine for considerable contribution to the development of medical and pharmaceutical science and education. This University is of the European level, it is recognized in the world, and it is the active member of international pharmaceutical and educational associations. In 2013, the NUPh joined the Magna Charta Universitatum. Being a specialized higher school it provides comprehensive training of the high quality specialists in all areas of the pharmaceutical branch. Over 50,000 professionals, including more than 6,000 Masters of Pharmacy for 82 countries, received higher pharmaceutical education in its lecture halls. Training of specialists for foreign countries is a significant factor in increasing the international image of our country and our education.

In order to implement the national policy of human resourcing of the branch V.P.Chernykh proposed the system of in-service training of specialists by opening a network of 20 pharmaceutical faculties at the medical universities, providing them with the research and teaching staff, methodological and

печення їх науково-педагогічними кадрами та навчально-методичною літературою. В університеті здійснюється підготовка науково-педагогічних кадрів для фармацевтичних факультетів ВНЗ, практичної фармації України та зарубіжних країн.

Уперше в системі фармацевтичної освіти України створені навчально-методичні комплекси навчальної літератури з усіх дисциплін обсягом понад 2 тис. найменувань. Навчальний процес на 100% забезпечений навчально-методичною літературою державною та іноземними мовами, яка використовується на всіх фармацевтичних факультетах України та деяких країн СНД. Наукова спадщина університету – це понад 490 підручників і навчальних посібників, 300 монографій, більше 1500 охоронних документів на винаходи. Вченими НФаУ розроблено і впроваджено у виробництво 261 новий лікарський препарат.

В.П.Черних є ініціатором і одним з авторів розробки Концепції розвитку фармацевтичної галузі та освіти України, розширення спектра спеціальностей для фармацевтичної галузі, основоположником новітнього напрямку в фармації: фармацевтичної опіки хворих, системи контролю якості ліків, у т.ч. впровадження біоеквівалентності на засадах Належної клінічної практики відповідно до світових вимог.

Для підвищення авторитету та визнання на державному рівні фармацевтичної галузі за ініціативи та безпосередньої участі В.П.Черних в Україні встановлено професійне свято – День фармацевтичного працівника (з 1999 р.), запроваджено нову державну нагороду – почесне звання «Заслужений працівник фармації України» (2005 р.), прийнято Етичний кодекс фармацевтичного працівника України (2010 р.), створено першу в світі Фармацевтичну енциклопедію (перше видання – 2005 р., друге – 2010 р.). Під керівництвом В.П.Черних культурна скарбниця Харківщини збагатилася унікальною скульптурною композицією «Фармація у віках» – першим у світі пам'ятником фармацевту. В.П.Черних став ідеологом зміцнення галузі та організатором проведення на базі університету V, VI і VII Національних з'їздів фармацевтів України і створення Фармацевтичної асоціації України.

В.П.Черних – видатний вчений в галузі органічної хімії, праці якого широко відомі науковій спільноті України і зарубіжжя, є автором 1260 наукових праць, серед яких перший підручник для вищої фармацевтичної освіти України «Органічна хімія» в 3-х томах, удостоєний

teaching materials. The University trains the academic and teaching staff for pharmaceutical faculties, practical pharmacy in Ukraine and abroad.

For the first time in the pharmaceutical education of Ukraine complexes of the teaching materials in all disciplines of more than 2 thousand items were created. The teaching and learning activities are provided by 100% with educational and methodological materials used by all the pharmaceutical faculties in Ukraine and some CIS countries in official and foreign languages. The scientific heritage of the University is more than 490 textbooks and study guides, 300 monographs, over 1,500 titles of protection for inventions. The NUPh scientists developed and introduced into production 261 new medicines.

V.P.Chernykh is an initiator and one of the authors of the Pharmaceutical branch development conception in the field of education and science in Ukraine, extension of the range of specialties for the pharmaceutical branch; the founder of the up-to-date direction in pharmacy – pharmaceutical care of patients, the drug quality control system, including implementation of bioequivalence on the principles of good clinical practice in accordance with international requirements.

To gain the influence and recognition of the pharmaceutical branch at the State level at the initiative of V.P.Chernykh the Pharmacist's Day (1999) became an official State professional holiday in Ukraine; the new honorary title "Honoured pharmacist of Ukraine" (2005) was introduced; the Code of Ethics for Pharmacists of Ukraine (2010) was adopted; the world's first Pharmaceutical encyclopedia (the first edition of 2005, the second edition of 2010) was created. Under the direct supervision of V.P.Chernykh the cultural treasury of the Kharkiv region has been enriched with a unique sculptural complex "Pharmacy in centuries", the first in the world monument to the pharmacist. V.P.Chernykh became the ideologist of the pharmaceutical branch growth and the organizer of the V, VI, and VII National Congresses of Pharmacists of Ukraine and the Pharmacy Association of Ukraine.

V.P.Chernykh is an outstanding scientist in the field of organic chemistry, his works are well known to the scientific community in Ukraine and abroad; he is the author of 1260 scientific publications, including the textbook «Organic Chemistry» in 3 volumes, which was awarded the State Prize of Ukraine in Science and Technology in 2000, and the first text-book for higher pharmaceutical education in Ukraine. A novel scientific approach – synthesis of biologically active substances – derivatives of dicarboxylic acids, creation of various heterocyclic

Державної премії України в галузі науки і техніки в 2000 р. За його ініціативи заснований новий науковий напрям – синтез біологічно активних речовин – похідних дикарбонових кислот, створення на їх основі різних гетероциклічних структур і дослідження шляхів циклізації поліфункціональних реагентів в ансамблі гетероциклів. Новизну і пріоритетність наукових досліджень підтверджують 126 патентів України та Росії, 341 авторське свідоцтво. Більше 40 років віддано підготовці докторів і кандидатів наук для вищої школи і практичної фармації, створена вітчизняна школа хіміків-синтетиків, у рамках якої вченим підготовлено понад 60 докторів і кандидатів наук, а також (особисто та з учнями) створено 16 лікарських препаратів.

За підсумками багаторічних наукових досліджень в області синтезу біологічно активних речовин у 1997 р. професор В.П.Черних був обраний членом-кореспондентом НАН України. В історії фармації України ця подія стала першим прикладом представництва фармації в академічній науці. За наукові досягнення Президія академії наук України нагородила В.П.Черних в 2013 р. почесним знаком НАНУ.

В.П.Черних – відомий державний і громадський діяч, ініціатор видання 7 наукових журналів ВАК України. Впродовж 30 років він працював в Експертних радах ВАК СРСР та України. На теперішній час він очолює Експертну проблемну комісію «Фармація» МОЗ та НАМН України, є головою Науково-методичної комісії з фармації Міністерства освіти і науки України, членом Вченої ради ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України, членом Президії Фармакопейного Комітету МОЗ України, членом Вченої медичної ради МОЗ України, членом бюро Державного фармакологічного центру з реєстрації ЛЗ і ЛП, членом секції хімії та хімічної технології Комітету з Державних премій в галузі науки і техніки, членом колегії Держінспекції з контролю якості лікарських препаратів МОЗ України. В.П.Черних – віце-президент Фармацевтичної асоціації України, президент Фармацевтичної асоціації Харківщини. Обирався депутатом Київської районної ради народних депутатів м. Харкова (1986 р.) і міської Ради народних депутатів (1985-1987 рр.). У 1999 р. Міжнародний біографічний центр та Американський біографічний інститут визнали В.П.Черних одним із 500 найбільш впливових і видатних учених світу, який здійснює активну міжнародну та просвітницьку діяльність.

structures on their basis and research of the cyclization routes for polyfunctional reagents in the heterocycle assembly was founded. Novelty and priority of the research are confirmed by 126 patents of Ukraine and Russia, 341 certificates of authorship. More than 40 years are devoted to training of Doctors and Candidates of Sciences for higher education and practical pharmacy; the national school of synthetic chemists was founded; its scientists trained more than 60 Doctors and Candidates of Sciences, and (individually and together with students) created 16 medicines.

In 1997, professor V.P.Chernykh was elected an associate-member of NAS of Ukraine according to the results of long-term research in the field of the synthesis of biologically active substances. In the history of pharmacy of Ukraine this event was the first example of representation of pharmacy in the academic science. In 2013, the Presidium of the Academy of Sciences of Ukraine awarded V.P.Chernykh a badge of honour of NAS for scientific achievements.

V.P.Chernykh is a well-known statesman and public figure, initiator of the publication of 7 VAK (Higher Attestation Commission) scientific journals of Ukraine. For over 30 years he worked in the VAK Expert Councils of the USSR and Ukraine. Currently he heads the Expert Problem Commission «Pharmacy» at the Ministry of Public Health and NAMS of Ukraine; he is the chairman of Pharmacy Scientific-Methodological Commission at the Ministry of Education and Science of Ukraine, a member of the Scientific Council of the State Enterprise «State Pharmacological Centre» at the MPH of Ukraine, a member of the Presidium of the Pharmacopoeian Committee at the MPH of Ukraine, a member of the medical Scientific Council at the MPH of Ukraine, a member of the agency of the State Pharmacological Centre for Drug Registration, a member of the subdivision of Chemistry and Chemical Technology of the Committee on State Prizes in Science and Technology, a member of the Board of the State Inspectorate for Drug Quality Control at the MPH of Ukraine. V.P.Chernykh is a vice-president of the All-Ukrainian Association of Pharmacists, the president of the Kharkiv Pharmacy Association. He was elected a deputy of the Kyiv District Council of People's Deputies of Kharkiv (1986) and the City Council of People's Deputies (1985-1987). In 1999, the International Biographical Centre and American Biographical Institute recognized V.P.Chernykh as one of the 500 most influential and prominent scientists in the world. He is actively engaged in international and educational activities.

Плідна праця та видатні заслуги відомого вченого, педагога, організатора, державного і громадського діяча були неодноразово відзначені державою: він нагороджений орденами «Знак пошани», «Трудового Червоного Прапора», орденами України «За заслуги» I, II, III ступенів, князя Ярослава Мудрого IV і V ступенів, Почесною грамотою Верховної Ради України, почесними грамотами та відзнаками МОЗ та МОН України «Відмінник охорони здоров'я», «Відмінник освіти України», «Винахідник СРСР», «Петро Могила», відзнакою Харківської облдержадміністрації «Слободжанська слава», йому були присвоєні почесні звання «Заслужений винахідник УРСР», «Заслужений діяч науки і техніки УРСР». Харківська громадськість обрала В.П.Черних Почесним громадянином м. Харкова.

***Науково-педагогічна та академічна громадськість, колектив і студенти Національного фармацевтичного університету, колеги, друзі, учні від щирого серця вітають відомого вченого, талановитого педагога, видатного організатора і реформатора вищої фармацевтичної освіти, невтомного ентузіаста і патріота фармації, який є яскравим прикладом відданого служіння інтересам освіти, науки, здоров'я людей, інтересам нашої славної України.***

***Нових Вам, Валентине Петровичу, звершень і злетів, невичерпного творчого натхнення та довголіття!***

### ***Коли верстався номер!***

6 березня 2015 року на загальних зборах НАН України ректора Національного фармацевтичного університету професора Черних В.П. було обрано дійсним членом (академіком) НАН України зі спеціальності хімія лікарських сполук. Це знакова подія в житті університету і фармації в цілому.

***Шановний Валентине Петровичу! Фармацевтична спільнота, викладачі та студенти Національного фармацевтичного університету щиро вітають Вас з цією знаменною подією і бажають доброго здоров'я, нових досягнень та відкриттів!***

Fruitful work and outstanding achievements of the famous scientist, educator, organizer, statesman and public figure were repeatedly marked by the state: he was awarded the Order «Badge of Honour», «Red Banner of Labour», Order of Ukraine «For Merit» of the I-st, II-nd, III-d classes, Prince Yaroslav the Wise of the IV-th and V-th class, Diploma of the Verkhovna Rada of Ukraine, honorary certificates and merit badges of the Ministry of Public health and Ministry of Education and Science of Ukraine, «Excellent Worker of Healthcare», «Excellent Worker of Education of Ukraine», «Inventor of the USSR», «Petro Mohyla», badge of merit of the Kharkiv Regional State Administration «Sloboda glory» («Slobodska slava»), such honorary titles as «Honoured Inventor of the USSR», «Honoured worker of Science and Technology of the UkrSSR». The Kharkiv community elected V.P.Chernykh the honorary citizen of Kharkiv.

***Scientific-pedagogical and academic community, the staff and students of the National University of Pharmacy, colleagues, friends, followers heartily congratulate the famous scientist, talented educator, outstanding organizer and reformer of higher pharmaceutical education, tireless enthusiast and patriot of the pharmacy, who is a perfect example of devotional service to the interests of education, science, health, to the interests of our glorious Ukraine.***

***We wish you, Valentyn Petrovych, new achievements and starts, inexhaustible creative inspiration and longevity!***

### ***While composing the issue!***

In March, 6, 2015 the rector of the National University of Pharmacy, professor Chernykh V.P. was elected as an active member (academician) of the National Academy of Sciences of Ukraine in the speciality of Chemistry of Medicinal Compounds at the general meeting of the NAS of Ukraine. This is a momentous event in the life of the University and pharmacy in general.

***Dear Valentin Petrovich! Pharmacy community, teachers and students of the National University of Pharmacy sincerely congratulate You with this landmark event and wish You good health, new achievements and discoveries!***

УДК 615:519.076

## РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ОЦІНКИ ПОБІЧНИХ ЯВИЩ/РЕАКЦІЙ ПІД ЧАС ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**К.О.Зупанець**

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: клінічне випробування; побічні явища/реакції; відхилення від нормальних показників; внесення даних*

### DEVELOPMENT OF THE ALGORITHM OF ADVERSE EVENTS/REACTIONS ASSESSMENT WHEN CONDUCTING CLINICAL TRIALS OF DRUGS

**K. Zupanets**

*National University of Pharmacy*

*Key words: clinical trial; adverse events/reactions; abnormality; data entry*

*The most important role of the assessment of undesirable events of drugs takes a special significance in clinical trials when it is important to specify, identify and comprehensively assess the indirect influence of drugs because such information will be the basis for the further stages of clinical trials, as well as future directions of pharmacovigilance. According to the Ukrainian rules of conducting the clinical trial (order #690 from 23 Sept., 2009) adverse reactions (ARs) are considered as those that at least have a causal relationship between medicinal product administrations. At the same time determination of adverse event (AE) is not so definite because sometimes there may be abnormalities, which may appear without drug administration. The analysis of documentation of 17 clinical trials has been performed in order to determine the definitions of AE/AR regarding assessment, registration and control of undesirable manifestations while conducting the clinical trial of new drugs and bioequivalence studies of drugs. As a result of this analysis the discrepancies in the synchronization of information concerning the understanding and assessment of AE/AR among all participants of clinical trials and bioequivalence studies have been found. The corresponding algorithms of the abnormality assessment have been developed by the study investigator with the purpose of the accurate data entry into the case report forms and source documents. These algorithms help to conduct the comprehensive analysis of AE/AR, minimize the number of mistakes during data entry and make the standards of the data entry process, data capture and AE/AR assessment in accordance with international requirements. The implementation of such algorithms in the system of work of the site unit will improve the work of the monitor, as well as the investigator who is responsible for data capture, monitoring and data entry while conducting the clinical trial.*

Проблема виникнення побічних реакцій завжди постає під час застосування того чи іншого лікарського засобу (ЛЗ) [2, 16]. Причому небажані явища або реакції можуть бути пов'язані з основним механізмом дії препарату, а можуть бути взагалі непередбачуваними та випадковими ситуаціями, які можуть виникнути у будь-якої людини незалежно від того чи бере вона участь у клінічному випробуванні (КВ), чи ні. [4]. Особливо важливого значення набуває оцінка небажаних явищ дії ЛЗ клінічних випробувань, коли необхідно максимально чітко обґрунтувати, виявити та всебічно оцінити побічний вплив ЛЗ, тому що така інформація ста-

не основою для подальших етапів КВ, а також для майбутніх напрямків з фармаконадзору [1].

У настанові з належної клінічної практики запропоновано поняття побічної дії та побічного явища, які дозволяють відокремити негативні непередбачувані реакції від несприятливих медичних проявів під час застосування препарату [8, 9]. Згідно з порядком проведення КВ побічні реакції (ПР) розглядаються як такі, що мають принаймні припустиму вірогідність причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням лікарського засобу [5, 15]. При цьому визначення побічного явища (ПЯ) не є таким рівнозначним, адже інколи теж передбачає у деяких

випадках застосування (досліджуваного) лікарського засобу [6, 11]. З неоднозначністю визначення понять ПР/ПЯ безпосередньо пов'язана проблема методичного обґрунтування підходів щодо оцінки, реєстрації та контролю небажаних та несприятливих проявів з боку дослідника під час проведення КВ нових ЛЗ та досліджень біоеквівалентності [10].

У процесі проведення досліджень ЛЗ на здорових добровольцях, зазвичай це I фаза КВ та дослідження біоеквівалентності, досить часто виникають ситуації, коли представник спонсора може невірно інтерпретувати поняття ПР/ПЯ, наведені в GCP, або навіть взагалі не передбачати можливості виникнення ПЯ у добровольців до моменту введення препарату [7,

13, 14]. Крім того, різні учасники КВ (спонсор, дослідники, представники регуляторних органів) можуть вкладати різне змістове наповнення у надане в ICH GCP поняття ПР/ПЯ, що так само не сприяє достовірності оцінки отриманої інформації та цілісності забезпечення якості КВ і дослідження біоеквівалентності. Такі обставини створюють передумови до проведення аналізу документації клінічних випробувань та розробки науково-методичних засад для синхронізації інформації стосовно розуміння та оцінювання ПР/ПЯ між усіма учасниками процесу КВ або вивчення біоеквівалентності.

Метою роботи стало створення алгоритму для оцінки дослідником/монітором відхилень від нормальних показників, використання якого дозволить проводити своєчасний моніторинг та оцінку небажаних явищ (ПР/ПЯ), що виникають у пацієнтів/добровольців у будь-який момент клінічного випробування.

### Матеріали та методи

У процесі дослідження нами були вивчені матеріали 12 клінічних досліджень біоеквівалентності з участю здорових добровольців та 5 КВ за участю пацієнтів з різними захворюваннями [12]. Дослідження проходили у Клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету (КДЦ НФаУ) в період з 2006 по 2014 р. У ході роботи було проаналізо-

вано 1014 індивідуальних реєстраційних форм. Усі відібрані дослідження мали різні протоколи дослідження, різні схеми прийому препарату, різну тривалість, вивчалися різні форми введення препарату, а також були проведені на різних групах випробовуваних, що визначало різну ймовірність та ступінь тяжкості виникнення ПР/ПЯ (табл.). Превалювання саме здорових добровольців пов'язане зі специфічністю роботи КДЦ НФаУ, який спеціалізується на проведенні досліджень біоеквівалентності та I фази КВ.

### Результати та їх обговорення

У процесі аналізу матеріалів КВ було визначено, що для розробки узагальненого алгоритму визначення ПР/ПЯ та оцінки важкості небажаного клінічного прояву ЛЗ необхідно ввести термін, який може окреслити максимальну кількість можливих відгуків людського організму на дію препарату, а також

тих клінічних відхилень, які існували у добровольця/пацієнта до прийому досліджуваного ЛЗ. Враховуючи це, пропонуємо для визначення таких проявів ввести загальний термін – «відхилення від норми» (ВВН). Такий термін більш часто використовується у закордонних дослідників – «abnormality» [15].

У процесі проведення КВ ЛЗ відхилення від нормальних показників або ВВН може виникати на будь-якому етапі дослідження, більш того, деякі з ВВН можуть реєструватися одноразово, а також виявлятися дослідником/монітором лише в процесі верифікації даних (Source data verification). Тому важливо створити такий алгоритм, який дозволить стандартизувати дії дослідника/монітора у залежності від моменту виникнення ВВН, чітко розподілити процедури оцінки ВВН у відповідності до цього, а також збільшити взаєморозуміння та упорядкувати взаємодію між різними суб'єктами КВ (дослідниками, спон-

Таблиця

### Розподіл контингенту добровольців/пацієнтів у залежності від стану здоров'я

Контингент добровольців, що брали участь у клінічних випробуваннях у період з 2006 по 2014 р.	
1. Здорові добровольці	n=968
2. Пацієнти з порушеннями функції печінки та циррозом печінки	n=16
3. Пацієнти з порушеннями функції печінки та епізодичною енцефалопатією	n=15
4. Пацієнти з ревматоїдним артритом	n=6
5. Пацієнти з хворобою Паркінсона	n=9

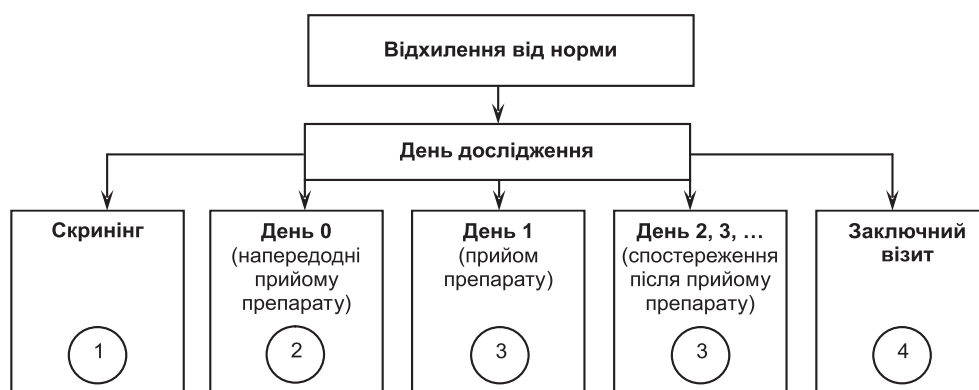


Рис. 1. Структурна схема розподілу процедур визначення та оцінки ВВН в залежності від дня КВ ЛЗ

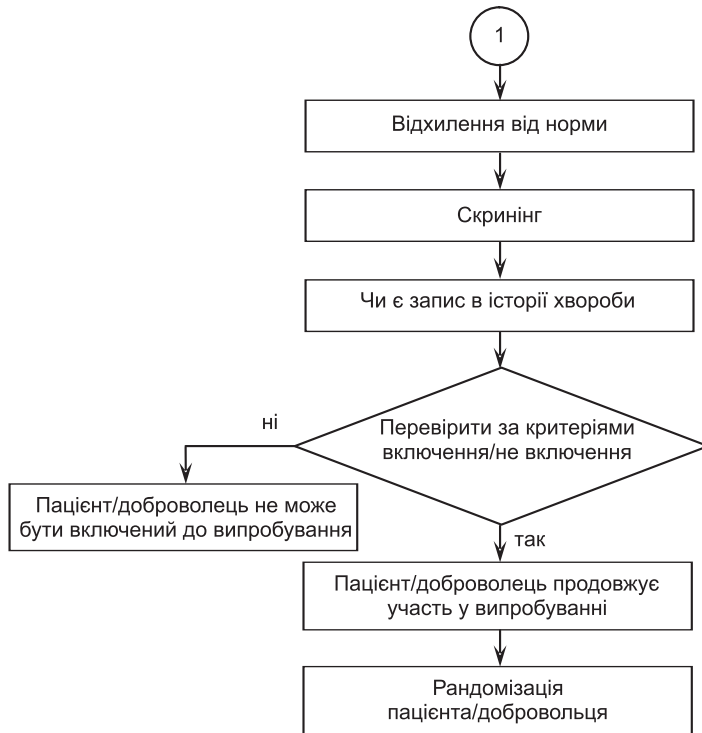


Рис. 2. Алгоритм процесу визначення та оцінки ПР/ПЯ на етапі скринінгу KB



Рис. 3. Алгоритм дії з оцінки BBH (ПР/ПЯ) у день 0 KB ЛЗ

сорами/моніторами, регуляторними органами тощо). Враховуючи це, нами було запропоновано узагальнений алгоритм визначення та оцінки BBH при проведенні KB ЛЗ, який включає в себе структурну схему розподілу процедур оцінки BBH в залежності від дня клінічного дослідження (рис. 1), а також алгоритми виконання процесів визначення та оцінки BBH в ключові дні проведення KB ЛЗ (рис. 2-5).

Запропонований алгоритм передбачає ситуацію, коли дослідник/монітор у процесі верифікації даних (Source data verification) вперше зустрічається з якимось BBH, тому він має, по-перше, чітко визначити хронологію виникнення BBH: чи це початок KB ЛЗ, день перед початком чи після прийому препарату; по-друге, з'ясувати характер і вимоги дослідження: KB проводиться на пацієнтах чи на здорових добровольцях. Залежно від цього дослідник/монітор обирає напрямок своїх дій згідно зі структурною схемою розподілу процедур визначення та оцінки BBH (рис. 1), а далі виконує відповідні процедури згідно з алгоритмами визначення та оцінки BBH на етапі скринінгу (рис. 2), в день 0 KB ЛЗ (рис. 3), в дні прийому препарату та дні спостереження після його прийому (рис. 4), а також на заключному візиті (рис. 5).

Наприклад, деформація суглобів спостерігається в день напередодні прийому препарату (день 0), згідно з алгоритмом, наданим на рис. 3, досліднику потрібно перевірити, чи була зафіксована така патологія на скринінгу. Якщо така патологія була дійсно зафіксована на скринінгу, тоді потрібно повернутися до алгоритму дій при визначенні BBH на скринінгу (рис. 2) та додатково перевірити, чи дійсно цей пацієнт відповідає критеріям включення (можливо у дослідженні даного біологічно активного агента мали брати



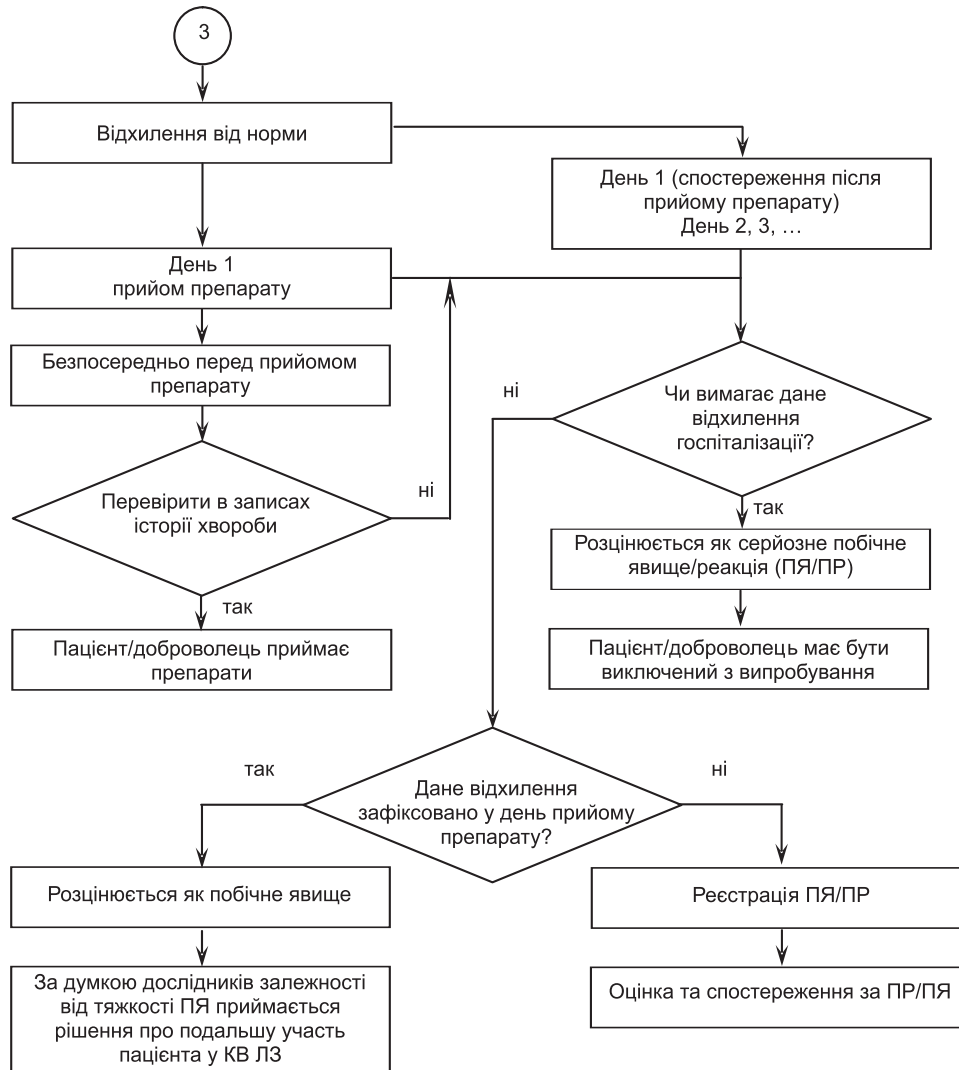


Рис. 4. Алгоритм дії з оцінки ПР/ПЯ у день 1 та подальші дні спостереження після прийому препарату у КВ ЛЗ

участь саме пацієнти з такою патологією).

У випадку, коли така патологія виникає вперше в день 0 і не зафіксована на скринінгу, необхідно встановити, чи вимагає дане відхилення госпіталізації пацієнта (рис. 3). У випадку, коли пацієнт потребує госпіталізації і це розцінюється як серйозне побічне явище, проводиться виключення суб'єкта із дослідження. В іншому разі, коли пацієнт не потребує госпіталізації та може продовжувати участь у КВ ЛЗ, проводиться реєстрація ПЯ у карті та виконується спостереження за цим пацієнтом, а також оцінка розвитку цього ПЯ в наступні дні дослідження.

Найвідповідальніший день у дослідженні – це день прийо-

му препарату, починаючи з цього дня будь-яке ВВН буде однозначно класифікуватися як ПР/ПЯ, тому його визначення і оцінка мають проводитися у відповідності до алгоритму, наданого на рис. 4.

Глобально цей день поділяється на два етапи: період з підготовки до прийому препарату, який обов'язково починається з перевірки тесту на вагітність (коли у дослідженні беруть участь жінки), та оцінки життєво важливих показників усіх потенціальних об'єктів дослідження, а також період після його введення (рис. 4).

Щодо часу безпосередньо перед прийомом препарату, то визначення наявності ПЯ є вирішальним у цей період. У випадку, якщо зареєстровано будь-яке

ВВН, співдослідник повинен звернутися до первинної документації, а саме до історії хвороби. Якщо такі явища були зафіксовані раніше (під час скринінгу), то доброволець/пацієнт продовжує участь у дослідженні і приймає препарат (рис. 4). Якщо ні, то, по-перше, необхідно визначитися, чи потребує доброволець/пацієнт з цим ПЯ госпіталізації, а по-друге, слід зафіксувати це у документації як «побічне явище», адже препарат ще не застосовувався, та оцінити його важкість та прогноз для даного дослідження (рис. 4).

Наприклад, під час участі у клінічному вивченні біоеквівалентності двох препаратів в день 0 або зранку дня 1 (перед дачею препарату) доброволець впав у палаті та вдарився ко-

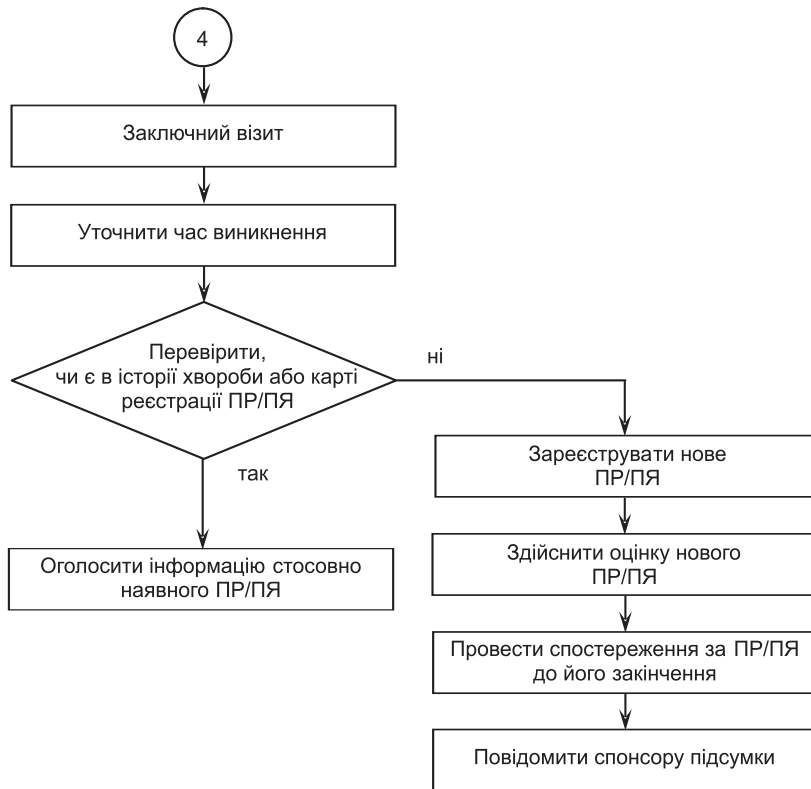


Рис. 5. Алгоритм дії з оцінки ПР/ПЯ на заключному візиті у КВ ЛЗ

ліном. Дослідник/співдослідник повинен визначитися, чи потребує ця травма госпіталізації у спеціалізовану медичну установу: якщо так, то цей випадок фіксується як серйозне побічне явище, яке вимагає виключення добровольця із дослідження. Якщо травма коліна виявляється незначною, швидко минає, не викликає дискомфорту у добровольця, не потребує жодних діагностичних маніпуляцій та медичних втручань, тоді цей факт фіксується як ПЯ, за ним ведеться спостереження та на думку відповідального дослідника робиться висновок щодо подальшої участі добровольця у дослідженні.

Для відхилень, що спостерігаються після прийому препарату (як в день 1, так і в інші дні спостереження), актуально використовувати термін ПР/ПЯ (рис. 4). Адже цей період клінічного дослідження вже стосується відповіді на введення лікарського засобу будь-якої дози. І хоча цей небажаний та негативний прояв (у тому числі зміни ла-

бораторних показників) захворювання чи симптом може навіть збігатися за часом із застосуванням дослідженого лікарського засобу, але при цьому може бути не пов'язаним із ним. Наприклад, у пацієнта з усієї групи хворих, які досліджувались ( $n=12$ ), виникло почервоління, гематома та локальне запалення судин у місці введення препарату. Цей факт може розцінюватися як ПР/ПЯ, що збігається за часом використання препарату, але не буде пов'язане з реакцією на нього. Адже з урахуванням усіх клінічних проявів це буде проявом індивідуальної реакції на встановлення периферичного венозного катетера, що мине після того, як він буде видалений.

Особливої уваги потребує оцінка ПР/ПЯ для препарату порівняння або так званого референтного препарату, який вже зареєстрований на фармацевтичному ринку, продається та використовується споживачами, але він, як будь-який ЛЗ, також має свій профіль ПР/ПЯ, що

зафіксовано в інструкції до препарату, а також може мати додаткові ПР/ПЯ, які також можна виявити під час дослідження його у КВ ЛЗ навіть у якості референтного засобу.

У нашій практиці спостерігалась наступна ситуація, що стосується дослідження перорального препарату, який знижує рівень глюкози у крові: доброволець після одноразового прийому препарату почав скаржитися на нудоту, головний біль та діарею, через деякий час у нього почалось блювання, що потребувало застосування відповідної терапії. Подібна реакція є прогнозованою, адже ці саме реакції були заявлені в інструкції до препарату як ті, що виникають під час першого застосування та минають при подальшому прийомі [3]. Ці небажані ефекти були оцінені як несерйозні, адже вони не потребували госпіталізації, передбачували, пов'язані з використанням досліджуваного об'єкту, були зареєстровані та потребували спостереження.

При поверненні учасників дослідження на період спостереження дуже важливо перед початком останніх процедур встановити, чи спостерігались будь-які негативні прояви протягом періоду «відмивки». Якщо так, потрібно встановити хронологію цих відхилень, поточнити ті, що були зафіксовані раніше. Дуже важливо навести нові дані щодо раніше зареєстрованих ПР/ПЯ та зафіксувати нові, якщо такі були. Моніторинг тих ПР/ПЯ, що ще не завершилися на момент заключного візиту, потребує контролю з боку клінічної бази аж до повного «вирішення» цього відхилення. Дослідники/співдослідники повинні обов'язково інформувати спонсора дослідження щодо існування подібних реакцій та робити відповідні записи у первинній документації та індивідуальних реєстраційних формах (рис. 5).

Таким чином, запропоновані нами структурні алгоритми

оцінки можливих ПР/ПЯ при проведенні КВ та досліджень біоеквівалентності, а також система процедур до управління діями дослідників на різних етапах КВ ЛЗ дозволяють створити методичні підходи з метою забезпечення організаційних аспектів дослідження та упорядкування взаємодії дослідників, спонсорів/моніторів і регуляторних органів у випадку виникнення ПР/ПЯ на всіх етапах проведення дослідження.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз документації до клінічних досліджень. У результаті аналізу встановлено порушення в синхронізації інформації стосовно розуміння

та оцінювання ПР/ПЯ між усіма учасниками процесу клінічних випробувань або вивчення біоеквівалентності.

2. Проаналізовано первинну документацію та ІРФ різних за дизайном досліджень, що проводилися на базі Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету. В результаті цього аналізу визначені проблемні етапи реєстрації та оцінювання ПР/ПЯ на місці проведення дослідження.

3. Розроблено алгоритм оцінки дослідником (або монітором) відхилень від нормальних показників з метою коректного внесення даних співдослідником до

ІРФ та первинної документації, що дозволяє провести всебічний аналіз ПР/ПЯ, мінімізувати виникнення помилок при внесенні даних та стандартизувати процес внесення даних стосовно відхилень від нормальних показників, стандартизувати процес фіксації та оцінки ПР/ПЯ згідно з міжнародними вимогами.

4. Впровадження такого алгоритму в систему роботи місця проведення дослідження дозволить значно полегшити роботу монітора, а також співдослідників, що займаються процесом збору, моніторингу та внесення даних під час проведення клінічного випробування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Добрава В.Є., Зупанець І.А. // *Клінічна фармація*. – 2010. – Т. 14, №3. – С. 11-14.
2. Дроговоз С.М., Гудзенко А.П., Бутко Я.А. *Побочное действие лекарств: Учебник-справочник*. – Х.: «СИМ», 2011. – 480 с.
3. *Компендиум 2013 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко*. – К.: МОРИОН, 2013. – 2360 с.
4. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б. и др. *Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева*. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2006. – 456 с.
5. *Наказ Міністерства охорони здоров'я України №690 від 23.09.2009 у редакції наказу №523 від 12.07.2012*.
6. Bates D.W., Culle D.J., Larid N. et al. // *JAMA*. – 1995. – Vol. 274 (1). – P. 29-34.
7. Bhatt A. // *Perspectives in Clinical Res.* – 2011. – Vol. 2. – P. 124-128.
8. *GCP ICH E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting/III/3375/93*.
9. *International Conference on Harmonisation. ICH Q9: ICH harmonised tripartite guideline: quality risk management. November 9, 2005. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1957.pdf> (accessed February 1, 2009)*.
10. Khosla R., Verma D.D., Kapur A., Khosla S. // *Ind. J. Pharm.* – 2000. – Vol. 32. – P. 180-186.
11. Lesar T.S., Briceland L., Stein D.S. // *JAMA*. – 1997. – Vol. 277 (4). – P. 312-317.
12. McGuire B., Zupanets I., Lowe M. et al. // *Hepatology*. – 2010. – №6. – Vol. 51. – P. 2077-2085.
13. *Practical Guide to Quality Management in Clinical Trial Research / Graham D. Ogg – Taylor&Francis Group, 2006. – 205 p.*
14. *Robinson M., Cook S. Clinical Trial Risk Management*. – Boca Raton: Francis and Taylor, 2006. – 211 p.
15. *Simon D. Dictionary for Clinical Trials*. – John Wiley & Sons Ltd, 1999. – 227 p.
16. Van Mil J.W., Westerlund L.O., Hesberger K.E., Schaefer M.A. // *Ann. Pharmacotherapy*. – 2004. – Vol. 38 (5). – P. 859-867.

## РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ОЦІНКИ ПОБІЧНИХ ЯВИЩ/РЕАКЦІЙ ПІД ЧАС ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**К.О.Зупанець**

**Національний фармацевтичний університет**

*Ключові слова:* клінічне випробування; побічні явища/реакції; відхилення від нормальних показників; внесення даних

Особливо важливого значення набуває оцінка небажаних явищ дії лікарських засобів (ЛЗ) у клінічних випробуваннях (КВ), коли необхідно максимально чітко обґрунтувати, виявити та всебічно оцінити побічний вплив ЛЗ, тому що така інформація стане основою для подальших етапів КВ, а також для майбутніх напрямків з фармаконадзору. Згідно з порядком проведення КВ в Україні (наказ №690 від 23.09.2009) побічні реакції (ПР) розглядаються як такі, що мають принаймні припустиму вірогідність причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням лікарського засобу. При цьому визначення побічного явища (ПЯ) не є таким рівнозначним, адже інколи теж передбачає виникнення «відхилення від норми» (англ. *abnormality*) поза застосуванням досліджуваного препарату. Було проведено аналіз документації 17 КВ з метою визначення понять ПР/ПЯ щодо оцінки, реєстрації та контролю небажаних та несприятливих проявів під час проведення КВ нових ЛЗ та досліджень біоеквівалентності. В результаті аналізу встановлено порушення в синхронізації інформації стосовно розуміння та оцінювання ПР/ПЯ між усіма учасниками процесу клінічних випробувань або вивчення біоеквівалентності. Для упорядкування інформації стосовно розуміння та оцінювання ПР/ПЯ були розроблені відповідні алгоритми оцінки дослідником (або монітором) відхилень від нормальних показників з метою коректного внесення даних співдослідником до ІРФ та первинної документації, що дозволяє провести всебічний аналіз ПР/ПЯ, мінімізувати виникнення помилок при внесенні даних та стандартизувати процес внесення даних стосовно відхилень від нормальних показників, стандартизувати процес фіксації та оцінки ПР/ПЯ згідно з міжнародними вимогами. Впровадження такого алгоритму в систему роботи місця проведення дослідження дозволить значно полегшити роботу монітора, а також співдослідників, що займаються процесом збору, моніторингу та внесення даних під час проведення клінічного випробування.

## РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ОЦЕНКИ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ/РЕАКЦИЙ ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Е.А.Зупанець**

**Національний фармацевтичний університет**

*Ключевые слова:* клиническое испытание; побочные явления/реакции; отклонения от нормальных показателей; внесение данных

Особенно важное значение приобретает оценка нежелательных явлений действия лекарственных средств (ЛС) в клинических испытаниях (КИ), когда необходимо максимально четко обосновать, выявить и всесторонне оценить косвенное влияние ЛС, потому что такая информация станет основой для дальнейших этапов КИ, а также для будущих направлений по фармаконадзору. Согласно порядка проведения КИ в Украине (приказ №690 от 23.09.2009) побочные реакции (ПР) рассматриваются как такие, что имеют по крайней мере допустимую вероятность причинно-следственной связи между применением лекарственного средства. При этом определение побочного явления (ПЯ) не является равнозначным, ведь иногда оно тоже предполагает возникновение «отклонения от нормы» (англ. *abnormality*) вне применения исследуемого препарата. Был проведен анализ документации 17 КИ с целью определения понятий ПР/ПЯ относительно оценки, регистрации и контроля нежелательных и неблагоприятных проявлений со стороны исследователя во время проведения КИ новых ЛС и исследований биоэквивалентности. В результате анализа установлены нарушения в синхронизации информации относительно понимания и оценивания ПР/ПЯ между всеми участниками процесса клинических испытаний или изучения биоэквивалентности. Для упорядочивания информации относительно понимания и оценивания ПР/ПЯ были разработаны соответствующие алгоритмы оценки исследователем (или монитором) отклонений от нормальных показателей с целью корректного внесения данных соисследователем в индивидуальную регистрационную форму и первичную документацию, что позволяет провести всесторонний анализ ПР/ПЯ, минимизировать возникновение ошибок при внесении данных и стандартизировать процесс внесения данных в отношении отклонений от нормальных показателей, стандартизировать процесс фиксации и оценки ПР/ПЯ согласно международных требований. Внедрение такого алгоритма в систему работы места проведения исследования позволит значительно облегчить работу монитора, а также соисследователя, который занимается процессом сбора, мониторинга и внесения данных во время проведения КИ.

Адреса для листування:  
61027, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.  
Тел. (57) 706-30-72. E-mail: [katyaz@list.ru](mailto:katyaz@list.ru).  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 15.01.2015 р.

УДК 615:519.076

## РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ОЦІНЮВАННЯ ТА КОНТРОЛЮ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ДАНИМИ У КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ ЗА ДОПОМОГОЮ КЛЮЧОВИХ ПОКАЗНИКІВ РИЗИКІВ

*К.Л.Ратушна*

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова:* клінічне випробування; управління ризиками; ключовий показник ризику; якість даних; місце проведення випробування

### DEVELOPMENT OF THE METHOD FOR ASSESSMENT AND CONTROL OF THE DATA MANAGEMENT SYSTEM IN CLINICAL TRIALS BASED ON KEY RISK INDICATORS

*K.L.Ratushna*

*National University of Pharmacy*

*Key words:* clinical trial; risk management; key risk indicator; data quality; trial site

*Qualitative data are one of the essential elements of the clinical trial quality; they contribute to the evidence-based substantiation of efficacy and safety of a drug making a great impact on success of its approval by regulatory bodies. The paper outlines the method for assessment and control of the data management system in clinical trials based on key risk indicators (KRI). According to the most important characteristics of the project implementation, the list of KRIs, including such three categories as time, cost/resources and scope/quality, has been proposed. The approaches to KRIs interpretation have been also identified; they involve the use of specific intervals of KRIs values (target, threatening, critical). The algorithm of KRIs application and interpretation has been developed. Based on the method suggested we have evaluated the process of case report form completion in Clinical-diagnostic Centre of the National University of Pharmacy as a one of the most important process of the data management system in clinical trial related to numerous data quality loss risks.*

У сучасних умовах високої конкуренції у фармацевтичному секторі, стрімкого розвитку медичних і фармацевтичних технологій та прогресуючого обмеження існуючих ресурсів компанії-розробники нових препаратів вимушені досягати максимально ефективних результатів своєї діяльності, враховуючи встановлені обмеження щодо виконання науково-дослідного проекту з розробки нового лікарського засобу. Такі обмеження обумовлюються рівнем наявного бюджету та інших ресурсів, а також вимогами щодо якості, встановленими відповідними регуляторними органами [5, 6, 8]. У зв'язку з цим на сьогодні надзвичайно актуальними залишаються питання впровадження та застосування сучасних ефективних підходів управління клінічними випробуваннями (КВ), які дозволяють забезпечити концептуальні скла-

дові їх якості: захист прав, безпеки та благополуччя суб'єктів випробування, а також достовірність отриманих результатів.

У попередніх дослідженнях нами вивчалися ризики, характерні для системи управління даними (СУД) у КВ, та було запропоновано загальну модель управління ризиками для якості даних на місці проведення дослідження [1, 2]. Серед основних її етапів нами було виділено процес аналізування ризику, що включає його опис та кількісне і якісне оцінювання [2]. Здійснення цього етапу вимагає використання відповідних методів та інструментів, які дають можливість для запровадження ефективного моніторингу ризиків.

Одним з таких інструментів є ключові показники ризику (КПР), які протягом значного періоду часу застосовуються у практиці управління ризиками

на підприємстві та знайшли широке впровадження в організаціях різних сфер діяльності та галузей, в тому числі й фармацевтичної [13, 18, 19].

Показником ризику є вимірювана характеристика або параметр процесу, який свідчить про величину впливу ризику [16]. КПР дозволяють відстежувати вплив ризиків у найбільш пріоритетних напрямках діяльності та здатні найкращим чином відображати його, завдяки чому вони являють собою простий та інформативний інструмент ідентифікації та оцінювання ризиків. Простота інтерпретації значень КПР надає можливість здійснювати ефективний моніторинг критичних процесів, які чинять важливий вплив на якість та відповідність встановленим вимогам та характеризуються виникненням проблем та невідповідностей [16-19].

Система КПР представляє собою практичну основу для реалізації процесу управління ризиками, тому розробка надій-

них та ефективних показників, які дозволяють ідентифікувати проблеми та оцінювати їх масштаб, є кропіткою роботою, яка вимагає застосування системного підходу. Правильно визначені КПП дозволяють отримувати правдиві дані, здійснювати їх аналіз та адекватну інтерпретацію, забезпечуючи користувача об'єктивною інформацією, яка створює підґрунтя для формування висновків щодо функціонування процесів та прийняття відповідних управлінських рішень.

Вимірювання, аналізування процесів за допомогою системи КПП представляють собою реалізацію етапу «Перевірй (Check)» циклу «Plan-Do-Check-Act» (PDCA), рекомендованого стандартом ISO 9001, та є ключовим аспектом впровадження ефективного менеджменту якості «в реальному часі». Отримувана за допомогою КПП інформація про величину ризиків створює підґрунтя для прийняття рішень про необхідність вживання коригувальних або запобіжних дій, що знаходить своє відображення у циклі PDCA на етапі «Дій (Act)», який передбачає поліпшення функціонування процесу, реалізуючи принцип «зворотнього зв'язку» [15].

Результати періодичних та систематичних вимірювань КПП у процесі організації та проведення КВ у цілому та в роботі СУД місця проведення дослідження (МПД) зокрема мають важливе значення для належного інформаційного забезпечення процесу прийняття рішень при здійсненні управління ризиками. Застосування КПП для поліпшення процесів на МПД дозволить реалізовувати управління ризиками в межах інтегрованого управління якістю при проведенні клінічного дослідження. Такі КПП можуть бути використані для проведення аналізу функціонування системи менеджменту якості МПД з боку керівництва.

Зважаючи на це, для методичного забезпечення процесу оцінювання ризиків виникнення невідповідностей в СУД на МПД доцільним є обґрунтування та створення системи КПП діяльності щодо управління даними та розробка науково-практичних підходів до їх застосування, що і стало метою нашого дослідження.

### Матеріали та методи

У процесі дослідження використовувались методи абстракції, логічного та системно-структурного аналізу, а також методи статистичного аналізу процесів. Також були використані матеріали, отримані в ході попередніх досліджень [4].

### Результати та їх обговорення

Аналіз робіт зарубіжних та вітчизняних авторів, присвячених методології управління ризиками на підприємстві та створенню ефективної системи КПП, дозволив сформулювати основні вимоги до розробки КПП для СУД на МПД, які мають забезпечити їх логічну обґрунтованість, доцільність та інформативність [10-12, 18].

Так, показники ризику мають охоплювати всі найважливіші аспекти діяльності МПД, які докорінно визначають якість отримуваних клінічних даних. Реалізація цієї вимоги потребує глибокого аналізу системи управління даними МПД та особливості її процесів, визначення основних ризиків, а також врахування впливу факторів ризику.

В ході попереднього дослідження нами проводилось виявлення та вивчення факторів, які потенційно можуть негативно вплинути на якість даних КВ, а також визначення основних типів ризиків, які призводять до втрати якості даних у КВ на етапах його планування, організації та проведення. Згідно з цими результатами можна виділити наступні базові крите-

рії забезпечення якості в СУД у КВ:

- оцінка ефективності/безпеки досліджуваного лікарського засобу (**Q1**);
- отримання інформованої згоди пацієнта/добровольця (**Q2**);
- рандомізація пацієнтів/добровольців (**Q3**);
- набір учасників випробування та їх скринінг (**Q4**).

Зважаючи на важливість та значимість цих аспектів, ми вирішили взяти їх за основу при розробці переліку КПП для оцінювання та контролю основних типів ризиків, пов'язаних із кожним з базових аспектів забезпечення якості управління клінічними даними. Крім того, для виконання цього завдання нами були взяті до уваги методологічні засади управління проектами.

Відповідно до основних положень теорії управління проектами КВ як науково-дослідний проект має відповідні обмеження, пов'язані з часом, коштами/ресурсами та обсягом робіт і якістю їх виконання [7]. Ці три основних елементи знаходяться у збалансованому стані та впливають один на одного. Зважаючи на існування цього взаємозв'язку, при розгляданні ризиків в СУД на МПД важливо враховувати вплив потенційних ризиків на ці три складові, що характеризують успішність випробування як науково-дослідного проекту та визначають його відповідність як регуляторним вимогам та вимогам щодо якості, так і бюджетним і часовим обмеженням, встановленим компанією-спонсором чи контрактно-дослідницькою організацією. З метою забезпечення всебічного аналізу ризиків СУД та встановлення відповідності проекту заданим цілям при розробці КПП нами було проведено їх категоризацію, яка відповідає трьом складовим «проектного трикутника»: час, кошти/ресурси, зміст та обсяг ро-

Таблиця 1

## Група ключових показників ризику категорії «Час»

№ п/п	Аспект СУД	Назва КПР	Коментарі
1.1	Q1	Середній час від отримання запиту по даних до надання відповіді	Число годин, витрачених на надання відповідей на запити по даних протягом випробування/ загальна кількість запитів по даних, ініційованих протягом випробування
1.2		Середній час від заповнення останньої індивідуальної реєстраційної форми (ІРФ) до закриття БД	Середня кількість робочих днів, які минають з моменту заповнення останньої ІРФ до закриття БД (розраховується для вибірки останніх випробувань, наприклад, 12)
1.3		Середній інтервал – час від закриття БД до надання заключного звіту випробування	Середня кількість робочих днів, які минають з моменту закриття БД, до надання заключного звіту випробування (розраховується для вибірки останніх випробувань, наприклад, 12)
1.4		Середня кількість категорій даних, які оператор вводить до БД за 1 годину	Загальна кількість категорій даних, оброблених оператором протягом випробування / загальна кількість робочих годин оператора з введення даних до БД протягом випробування
1.5		Середня кількість сторінок ІРФ, дані яких оператор заносить до БД за 1 годину	Загальна кількість сторінок ІРФ, оброблених оператором протягом випробування / загальна кількість робочих годин оператора з введення даних до БД протягом випробування
1.6	Q2	Середня тривалість процедури підписання інформованої згоди із пацієнтом/добровольцем	Загальна тривалість процедури підписання інформованої згоди із суб'єктами випробування (у годинах)/ загальне число пацієнтів/добровольців у випробуванні
1.7	Q3	Число випадків розкриття рандомізаційних кодів, про які не було повідомлено спонсору протягом 24 годин	Число випадків розкриття рандомізаційних кодів протягом випробування, про які не було повідомлено спонсору протягом 24 годин
1.8	Q4	Процентна частка пацієнтів/добровольців, включених до КВ протягом встановленого терміну	Кількість пацієнтів/добровольців, які були включені до випробування протягом встановленого терміну / загальне число пацієнтів/добровольців
1.9		Середній інтервал часу від початку скринінгу до рандомізації	Середня кількість робочих днів, які минають від початку скринінгу до рандомізації пацієнтів/добровольців

біт/якість. На нашу думку, вимірювання КПР за цими трьома категоріями дозволить здійснювати пріоритетне оцінювання ризиків в СУД КВ, враховуючи найважливіші характеристики успішної реалізації проекту.

Так, до категорії «час» були включені КПР, які дозволяють оцінювати та контролювати відповідність СУД на МПД вимогам щодо термінів виконання процесів, а також аналізувати їх продуктивність та швидкість виконання робіт із даними. Також дуже важливим є чіткий контроль використання ресурсів, які необхідні для здійснення процесів СУД, для чого можуть використовуватись КПР категорії «кошти/ресурси». КПР із категорії «зміст та обсяг робіт/якість» характеризують характер та об'єм виконуваних робіт з даними, якість їх виконання та дозволяють зробити висновок про точність та достовірність клінічних даних.

Повний перелік запропонованих КПР для СУД на МПД та їх визначення наведено в таблицях 1-3.

Для впровадження таких КПР у практичне використання у СУД КВ необхідно визначити підходи до їх інтерпретації та використання. Пропонуємо асоціювати з КПР у СУД характеристичні інтервали, які характеризують ступінь відповідності виконання процесу протоколу КВ, GCP і внутрішнім встановленим вимогам щодо якості. Нами запропоновано використовувати три характеристичних інтервали КПР, межі яких визначають величину ризику та необхідність втручання та застосування дій, направлених на його мінімізацію чи усунення (табл. 4).

Так, оптимальний або цільовий інтервал являє собою межі, в яких може варіюватися значення параметра процесу, зберігаючи при цьому його відповідність усім вимогам, внаслідок чого забезпечується якість результату здійснення процесу («вихід») та досягнення цілей щодо якості. До загрозового інтервалу належать значення параметрів процесу, при яких вимоги щодо якості не порушуються, але створюється ситуація із високою вірогідністю виникнення проблем при здійсненні процесу, які призводять до невідповідностей та зниження якості. Недопустимий інтервал – це значення параметрів процесу, які свідчать про те, що процес здійснюється із порушеннями, і його результати не відповідають встановленим вимогам та не можуть бути використані для наступного процесу, тому що при цьому цілі щодо якості не будуть досягнуті.

Межі цільового та загрозового інтервалів представляють собою граничні значення, які ініціюють прийняття відповідних управлінських рішень та застосування відповідних дій, направ-

люючи на досягнення цільового результату.

Таблиця 2

**Група ключових показників ризику категорії «Кошти/ресурси»**

№ п/п	Аспект СУД	Назва КПП	Коментарі
2.1	Q1	Середня вартість комп'ютерного забезпечення процесу управління даними для 1 ІРФ	Загальні витрати на комп'ютерне забезпечення процесу управління даними / загальна кількість ІРФ випробування
2.2		Середня вартість здійснення процесу управління даними для 1 ІРФ	Загальні витрати на комп'ютерне забезпечення процесу управління даними / загальна кількість ІРФ випробування
2.3	Q2	Середня вартість процедури підписання інформованої згоди	Загальні витрати на процес підписання інформованої згоди / загальне число пацієнтів/добровольців
2.4	Q3	Середня вартість процедури рандомізації	Загальні витрати на процес рандомізації / загальне число пацієнтів/добровольців
2.5	Q4	Середня вартість процедури набору пацієнтів та скринінгу	Загальні витрати на процес набору пацієнтів та скринінг / загальне число пацієнтів/добровольців

Таблиця 3

**Група ключових показників ризику категорії «Зміст та обсяг робіт/якість»**

№ п/п	Аспект СУД	Назва КПП	Коментарі
1	2	3	4
3.1	Q1	Коефіцієнт помилок у ІРФ	Число помилок, допущених при заповненні всіх ІРФ / загальна кількість категорій даних у всіх ІРФ (загальна кількість значень даних у всіх ІРФ) * 100
3.2		Процентна частка помилок у первинній медичній документації	Загальна кількість помилок, допущених при заповненні первинної медичної документації / загальна кількість форм первинної медичної документації * 100%
3.3		Процентна частка помилок у БД (частота)	Число невірних значень, внесених до БД / загальна кількість значень у БД
3.4		Число випадків розкриття бази даних	Число випадків розкриття бази даних внаслідок виявлення критичних помилок після її закриття
3.5		Коефіцієнт запитів по даних	Кількість ініційованих запитів по даних / загальна кількість сторінок всіх ІРФ
3.6		Процентна частка запитів по даних, на які було надано відповідь невчасно	Число запитів по даних, відповіді на які було надано після встановленого терміну / загальне число ініційованих запитів по даних * 100%
3.7		Процентна частка запитів по даних, на які не було надано відповідь	Число запитів по даних, на які не було надано відповіді / загальне число ініційованих запитів по даних * 100%
3.8		Число випадків збоїв у роботі БД	Збої в роботі БД, які призводили до втрати даних, порушення доступу, неможливості введення даних, системних помилок та порушення в роботі програмних функцій
3.9		Коефіцієнт своєчасності реєстрації та повідомлення про ПР/ПЯ	Число ПР/ПЯ, зареєстрованих та повідомлених спонсору та/або комісії з питань етики у термін, встановлений GCP та протоколом випробування / загальна кількість зареєстрованих ПР/ПЯ
3.10		Коефіцієнт своєчасності проведення клінічних процедур та фізикального огляду	Число клінічних процедур та фізикальних оглядів на одного пацієнта, які були виконані відповідно до графіка, встановленого протоколом / загальне число клінічних процедур та фізикальних оглядів на одного пацієнта, передбачених протоколом
3.11		Коефіцієнт відповідності виконання клінічних процедур	Число клінічних процедур та фізикальних оглядів на одного пацієнта, які були виконані відповідно до протоколу / загальне число клінічних процедур та фізикальних оглядів на одного пацієнта, передбачених протоколом
3.12		Коефіцієнт ініційованих запитів по даних	Загальне число запитів по даних, ініційованих протягом випробування / загальна кількість категорій даних у випробуванні
3.13		Процентна частка даних, втрачених внаслідок неправильного заповнення щоденника пацієнта	Загальне число даних, значення яких вказані невірно, у неправильному форматі або відсутні / загальна кількість значень, які повинні були реєструватись пацієнтом * 100%
3.14		Процентна частка дослідників, залучених до КВ, які не пройшли відповідне навчання	Число дослідників, які не пройшли вчасно тренінги з GCP та/або спеціально ініційоване навчання відповідно до специфіки випробування, періодичні тренінги по СОП та ін. / загальне число дослідників, залучених до випробування * 100%



Продовження табл. 3

1	2	3	4
3.15		Процентна частка помилково оформлених форм інформованої згоди пацієнта/добровольця	Число форм інформованої згоди, заповнених із помилками (невірна дата, помилки в ПІБ, невірна інтерпретація ПІБ українською (англійською) мовою) / загальне число форм інформованої згоди
3.16	Q2	Процентна частка пацієнтів, яким не було вчасно надано нову інформацію стосовно дослідження	Число пацієнтів, яким не було вчасно надано нову інформацію стосовно дослідження / загальне число пацієнтів * 100%
3.17		Процентна частка пацієнтів, з якими процедуру підписання інформованої згоди було проведено із порушеннями	Число пацієнтів/добровольців, яким не було надано у повній мірі пояснення або були допущені інші порушення процедури підписання інформованої згоди / загальне число пацієнтів * 100%
3.18		Середнє число випадків розкриття рандомізаційних кодів	Середнє число випадків, в яких коди рандомізації стали відомі досліднику та/або іншим членам дослідницької групи випадково, внаслідок невірних дій з боку спеціалістів, залучених до КВ, або через серйозне ПР/ПЯ (для вибірки останніх випробувань, наприклад, 12)
3.19	Q3	Процентна частка пацієнтів, рандомізаційні коди яких було розкриті	Число пацієнтів, рандомізаційні коди яких були розкриті внаслідок проявлення ПР/ПЯ, ненавмисне або з інших причин / загальне число пацієнтів/добровольців
3.20		Число порушень методики рандомізації	Число порушень методики рандомізації протягом випробування
3.21	Q4	Процентна частка рандомізованих пацієнтів, які не відповідають критеріям включення/виключення на момент рандомізації	Число рандомізованих пацієнтів, які не відповідають критеріям включення/виключення внаслідок помилкової оцінки / загальне число пацієнтів/добровольців * 100%

лених на поліпшення процесу, перелік та порядок здійснення яких рекомендується чітко визначати у плані управління ризиками. Такі рішення можуть стосуватися вживання коригувальних або запобіжних дій, здійснення огляду та аналізу причин зростання значень показників ризику, вживання додаткових або поглиблення існуючих методів контролю. Запобіжні дії направлені на усунення причин потенційних невідповідностей з метою запобігання їх виникненню. Визначення запобіжних дій здійснюється залежно від величини ризику, яка дозволяє судити про наслідки потенційних невідповідностей. Коригувальні дії виконуються для усунення причин невідповідностей, які вже мали місце та були зафіксовані, щоб запобігти їх повторенню.

На основі запропонованих рекомендацій нами було побудовано алгоритм використання та інтерпретації значень КПР, який детально представлений на рис. 1.

Вважаємо, що граничні значення зазначених інтервалів мають встановлюватись відповідно до очікуваного, найбільш ймо-

вірного значення параметра процесу, цілей щодо якості, специфіки випробування, організаційних аспектів, а також величини ризику для якості клінічних даних. Також велике значення для визначення граничних значень мають організаційні особливості клінічного випробування, встановлені спонсором вимоги щодо якості. Так, якщо ризик є незначним, то критичне значення показника ризику може бути встановлено на відносно високому рівні. Для показника ризику, який є високим, доцільним є встановлення низь-

кого критичного рівня з метою здійснення більш суворого контролю над його значенням. Крім цього, кожному КПР може бути присвоєний ваговий коефіцієнт, який залежить від ступеня впливу цього параметра на якість процесу, та відповідно до цього у випадку перевищення граничних величин визначає вид застосовуваних дій та обсяг їх охоплення.

Для здійснення процесу системної оцінки величини КПР можна використовувати різноманітні засоби та інструменти. Це може бути простий перегляд

Таблиця 4

#### Характеристичні інтервали ключових показників ризику

Назва інтервалу	Характеристика	Граничні значення	Ініційовані дії
Цільовий (оптимальний)	відповідність вимогам; досягнення цілей з якості	ВМ <sub>оптим</sub>	запобіжні дії
		НМ <sub>оптим</sub>	
Загрозливий	висока вірогідність потенційної невідповідності	ВМ <sub>загр</sub>	коригувальні дії
		НМ <sub>загр</sub>	
Недопустимий	невідповідність вимогам	>ВМ <sub>загр</sub>	коригувальні дії; аналіз причин невідповідності; додаткові заходи контролю
		<НМ <sub>загр</sub>	

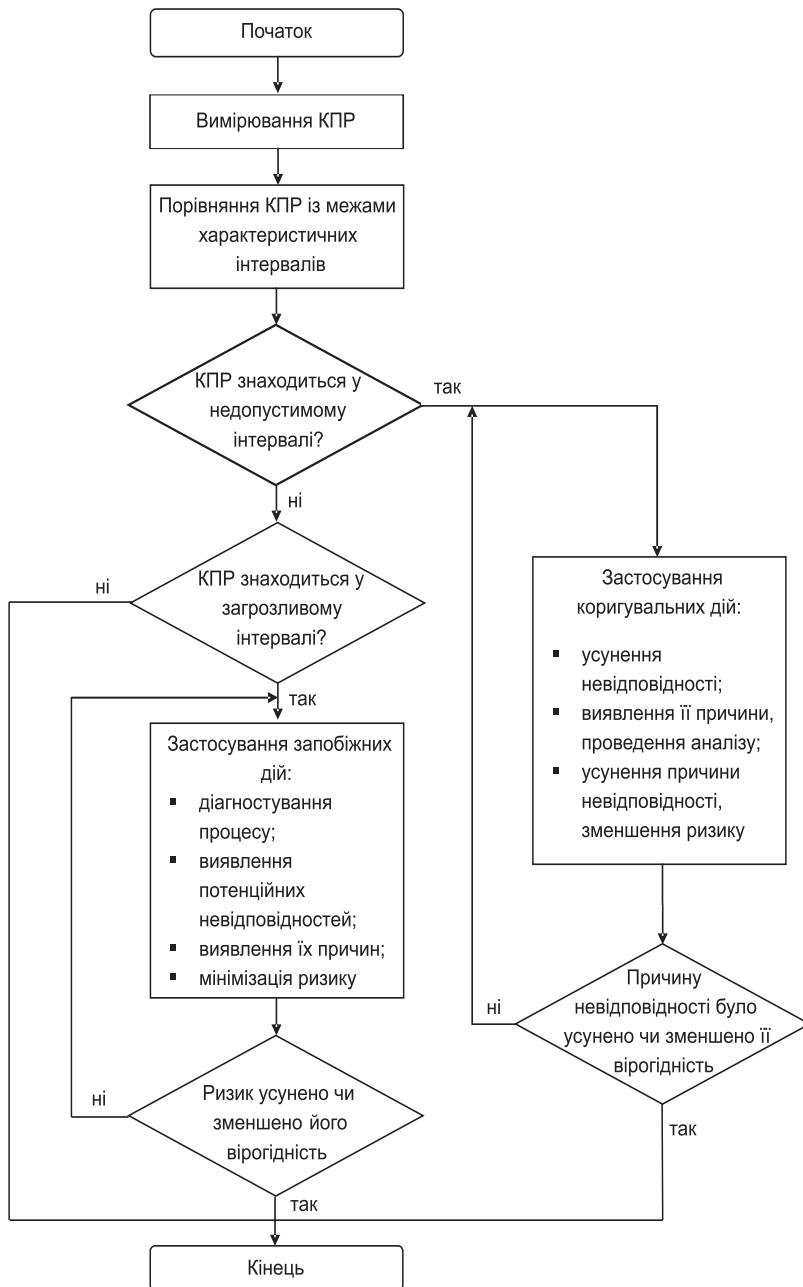


Рис. 1. Алгоритм використання та інтерпретації значень ключових показників ризику

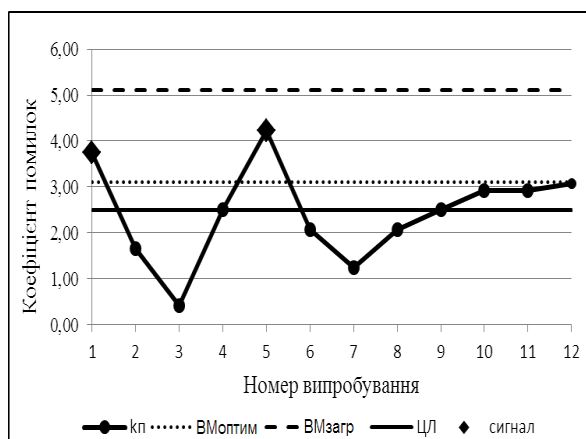


Рис. 2. Контрольна карта коефіцієнта помилок у IPF

отриманих вимірювань, застосування методів статистичного аналізу або спеціалізованого програмного забезпечення, яке дає можливість отримувати дані величини КПР, здійснювати їх автоматичний аналіз, надаючи користувачу в режимі реального часу актуальну інформацію про необхідність прийняття відповідних управлінських рішень. Ми пропонуємо використовувати для системної оцінки динаміки КПР на МПД контрольні карти.

За розробленою методикою було оцінено процес внесення клінічних даних до IPF у Клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету як одного з найважливіших процесів СУД КВ, що пов'язано з численними ризиками втрати якості даних КВ.

У ході дослідження ретроспективно були отримані загальні значення КПР «Коефіцієнт помилок у IPF» для 12 проаналізованих клінічних випробувань. Для даного КПР були запропоновані наступні характеристичні інтервали: оптимальний (0-3); загрозовий (3,01-5); недопустимий (більше 5). Таким чином, значення  $ВМ_{оптим}$  та  $ВМ_{загр}$  для коефіцієнта помилок у IPF складає 3,0 та 5,0 відповідно, нижні межі зазначених інтервалів дорівнюють 0 [4]. Відповідно до вищенаведеної методики була побудована контрольна карта КПР «коефіцієнт помилок у IPF» (рис. 2).

З рис. 2 видно, що більшість значень коефіцієнта помилок у IPF знаходиться в межах оптимального інтервалу, за виключенням значень, які були зафіксовані під час спостереження №1 та №5 ( $k_{n1}$  та  $k_{n5}$  відповідно). Ці значення представляють собою сигнали, які свідчать про існування проблем та є причинами невідповідності вимогам щодо якості даних та загрози переходу процесу до недопустимого стану функціонування. Також слід звернути увагу на шість

стійко зростаючих точок, починаючи з 7 спостереження, які наближаються до верхньої межі оптимального інтервалу. Така тенденція критеріїв розладу процесу внаслідок дії особливих причин, що викликають його зміну [3]. Так, шість точок монотонного зростання чи зниження, які розташовані підряд, свідчать про наявність невикладкових причин здвигу процесу, наприклад, роботу обладнання, кваліфікацію персоналу тощо. В даному випадку необхідно провести аналіз з метою виявлення причин зростання коефіцієнта помилок та прийняття рішення про необхідність їх усунення. Для проведення цього аналізу на МПД можуть використовуватись інструменти з управління ризиком: аналіз характеру наслідків відмов (FMEA), аналіз дерева помилок (FTA), ран-

жирування та фільтрація ризиків та ін. [9]. Також доцільним є перегляд внутрішньої регламентуючої документації: методик виконання процесів, стандартних операційних процедур, записів тощо з метою виявлення причин зміни процесу.

#### ВИСНОВКИ

У процесі дослідження нами були проаналізовані базові критерії забезпечення якості в СУД у КВ та запропоновані три категорії КПР, які дозволять оцінювати вплив потенційних ризиків відповідно до найважливіших характеристик успішного проведення КВ. Впровадження системи КПР для оцінювання ризиків у СУД на МПД дає можливість здійснювати ефективний контроль якості клінічних даних та забезпечує направлене застосування заходів із забезпечення якості КВ із ураху-

ванням найбільш ймовірних та значущих ризиків, які стосуються критично важливих процесів. Інтерпретація значень КПР за допомогою запропонованої нами методики становить важливу частину етапу аналізування даних про функціонування процесів СУД на МПД та дозволяє визначити доцільність вживання заходів з усунення чи попередження ризиків. Проведена апробація розробленої методики в ході оцінки процесу внесення клінічних даних до ІРФ у Клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету. Запропоновані підходи можуть використовуватись на МПД при проведенні внутрішніх аудитів, підготовки до моніторингу, інспекції чи аудиту, а також розробки заходів з безперервного покращення процесів КВ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Ратушна К.Л. та ін. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* – 2013. – №5 (31). – С. 16-23.
2. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Ратушна К.Л. // *Клінічна фармація.* – 2014. – №1 (18). – С. 4-10.
3. Захожай В.Б., Чорний А.Ю. *Статистичне забезпечення управління якістю: Навч. посіб.* – К.: Центр навчальної літератури, 2005. – 340 с.
4. Зупанець К.О., Ратушна К.Л., Добрава В.Є., Андреева О.О. // *Клінічна фармація.* – 2014. – №4 (18). – С. 23-31.
5. *Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева, Т.И.Ефимцевой, Ю.Б.Белюсова и др.* – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2006. – 456 с.
6. Наказ МОЗ України №690 від 23.09.2009 «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань». – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z1010-09>.
7. Мазур И.И., Шапиро В.Д., Ольдерогге Н.Г. *Управление проектами: Учеб. пособ.* / Под общ. ред. И.И.Мазура. – 2-е изд. – М.: Омега-Л, 2004. – 664 с.
8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 Лікарські засоби. *Належна клінічна практика.* – К., 2009. – 67 с.
9. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. *Управління ризиками для якості.* – К., 2011. – 26 с.
10. Сагайдак-Нікітюк Р.В., Посилкіна О.В. // *Укр. журн. клін. та лабораторної медицини.* – 2010. – №1. – С. 8-12.
11. Alemayehu D., Alvir J., Chappell P.B. et al. // *Applied Clin. Trials.* – 2012. – Vol. 5. – P. 15-16.
12. Brosteanu O., Houben P., Ihrig K. et al. // *Clin. Trials.* – 2009. – Vol. 6. – P. 585-596.
13. Djali S., Janssens S., Yper S. // *Drug Information J.* – 2010. – Vol. 44. – P. 359-373.
14. European Medicine Agency. *Reflection paper on risk based management in clinical trials.* – Режим доступу: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500110059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110059.pdf)
15. Gregg H. Claycamp // *Drug Information J.* – 2007. – Vol. 41. – P. 353-367.
16. Immaneni A., Mastro Ch., Haubenstein M. // *Operational Risk: A Special Edition of The RMA Journal.* – 2004. – P. 42-47.

17. MRC/DH/MHRA joint project; Risk-adapted Approaches to the Management of Clinical Trials of Investigational Medicinal Product. Режим доступу: <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingof-medicines/Clinicaltrials/index.html>
18. Robinson M., Cook S. *Clinical Trial Risk Management*. – Boca Raton: Francis and Taylor, 2006. – 211 p.
19. Rosenberg M.J. // *Therapeutic Innovation and Regulatory Sci.* – №48 (4). – P. 428-435.

#### **РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ОЦІНЮВАННЯ ТА КОНТРОЛЮ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ДАНИМИ У КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ ЗА ДОПОМОГОЮ КЛЮЧОВИХ ПОКАЗНИКІВ РИЗИКІВ**

*К.Л.Ратушна*

*Національний фармацевтичний університет*

*Ключові слова:* клінічне випробування; управління ризиками; ключовий показник ризику; якість даних; місце проведення випробування

Однією із складових якості клінічних випробувань (КВ) є якісні дані, які представляють собою основу для формування доказової бази ефективності та безпеки досліджуваного лікарського засобу та чинять важливий вплив на успіх результатів експертизи його реєстраційних матеріалів, яка проводиться відповідними регуляторними органами. У статті розглядається методика оцінювання та контролю системи управління даними (СУД) у клінічних випробуваннях за допомогою ключових показників ризику (КПР). Відповідно до найважливіших характеристик реалізації проекту було запропоновано перелік КПР, який включає три категорії: час, кошти/ресурси, зміст та обсяг робіт/якість. Також були визначені підходи до інтерпретації КПР, які передбачають використання для кожного з показників характеристичних інтервалів значень (оптимальний, загрозовий, недопустимий), та побудовано алгоритм використання та інтерпретації значень КПР. За розробленою методикою проведено оцінку процесу внесення клінічних даних до індивідуальної реєстраційної форми у Клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету як одного з найважливіших процесів СУД КВ, пов'язаного з численними ризиками втрати якості даних.

#### **РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОЦЕНИВАНИЯ И КОНТРОЛЯ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ДАННЫМИ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ С ПОМОЩЬЮ КЛЮЧЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РИСКА**

*К.Л.Ратушная*

*Национальный фармацевтический университет*

*Ключевые слова:* клиническое исследование; управление рисками; ключевой показатель риска; качество данных; исследовательский центр

Одной из составляющих качества клинических исследований являются качественные данные, которые представляют собой основу для формирования доказательной базы эффективности и безопасности исследуемого лекарственного средства и оказывают важное влияние на успешность экспертизы его регистрационных материалов, проводимой соответствующими регуляторными органами. В статье рассматривается методика оценивания и контроля системы управления данными (СУД) в клинических исследованиях с помощью ключевых показателей риска (КПР). Согласно важнейшим характеристикам реализации проекта был предложен перечень КПР, включающий три категории: время, средства/ресурсы, содержание и объем работ/качество. Также были определены подходы к интерпретации КПР, которые предусматривали использование для каждого показателя характеристических интервалов значений (оптимальный, угрожающий, недопустимый), и создан алгоритм использования и интерпретации значений КПР. Используя предложенную методику, мы провели оценку процесса внесения клинических данных в индивидуальную регистрационную форму в Клинико-диагностическом центре Национального фармацевтического университета как одного из важнейших процессов СУД КВ, связанных с многочисленными рисками потери качества данных.

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.

Тел. (57) 706-30-72. E-mail: [pharmaxena@gmail.com](mailto:pharmaxena@gmail.com).

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.02.2015 р.

УДК 616.12-008.46+615.036.8+615.224

## ВПЛИВ ІВАБРАДИНУ ТА $\omega$ -3 ПОЛІЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ НА РІВНІ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ

**С.В.Федоров**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

*Ключові слова:* серцева недостатність; лікування; івабрадин;  $\omega$ -3 поліенасичені жирні кислоти; цитокіни

### THE EFFECT OF IVABRADINE AND $\omega$ -3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS ON THE CYTOKINE LEVELS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART FAILURE

**S.V.Fedorov**

**SHHE "Ivano-Frankivsk National Medical University"**

*Key words:* heart failure; treatment; ivabradine;  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids; cytokines

*The aim of our study was to evaluate of the possible effect of ivabradine and  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids on the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with ischemic heart failure. 357 patients with ischemic HF and the sinus rhythm were observed. In accordance to treatment all patients were divided into four groups. The levels of interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin 6 (IL-6), and interleukin 10 (IL-10) in the serum were determined using commercial ELISA kits according to the manufacturer's instructions. During treatment we observed decrease of the serum IL-1 $\beta$  level in all groups of patients. The medicines of the basic treatment decreased of the serum IL-6 level by 30%. Dynamics in the second group was higher – 37.6%. The more intensive changes were caused by additional use of PUFA (for 45.9%) or their combination with ivabradin (for 48.6%). All therapeutic schemes caused the increase of IL-10 levels in the HF patients blood. But more intensive changes were observed in groups with PUFA: by 26%; and 26.1%, respectively. In the first group this value increased by 21.4%; in the second group – by 20.6%. Conclusions: 1. The PUFA medicines have the immunomodulatory effects: they decrease the levels of the serum pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6) and increase the level of the anti-inflammatory IL-10. 2. Ivabradine reduces the levels of proinflammatory IL-1 $\beta$  and IL-6 in the serum, but does not influence on the anti-inflammatory IL-10 concentration.*

Незважаючи на численні дослідження та появу нових лікарських засобів, хронічна серцева недостатність (СН) залишається значним тягарем у структурі захворюваності та смертності. Синдром проявляється ознаками порушення систолічної чи діастолічної функції міокарда, що клінічно маніфестує слабкістю, задишкою, затримкою рідини в організмі, порушенням трофіки. Роль імунної системи та запалення в патогенезі СН сьогодні не викликає сумніву. Імунні механізми модулюють процеси інтерстиціального фіброзу, гіпертрофії чи апоптозу кардіоміоцитів, кожен з яких є важливим елементом ремоделювання серцевого м'язу у відповідь на численні стимули [6].

Наявні дослідження свідчать про посилення експресії та виділення при СН прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну 1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), інтерлейкіну 18 (ІЛ-18), кардіотропіну 1, Fas-ліганд тощо та хемокінів: хемоатрактантного білка моноцитів 1 ((MCP)-1/CCL2, IL-8/CXCL8), макрофагального білка запалення (CCL3) тощо [5].

Рівень прозапальних цитокінів і хемокінів у плазмі крові хворих із СН пропорційно зростає зі збільшенням функціонального класу синдрому та зменшенням величини фракції викиду лівого шлуночка [7].

Фармакологічне лікування СН із включенням  $\beta$ -адреноблокаторів, блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової систе-

ми (інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину, блокатори мінералокортикоїдних рецепторів), сечогінних засобів тощо зменшує відсоток смертності та покращує якість життя пацієнтів. Івабрадин – новий лікувальний засіб, який вибірково блокує нещодавно відкриті  $I_f$ -канали синусового вузла, призводячи таким чином до зменшення частоти серцевих скорочень. Нині препарат включений у рекомендації по лікуванню ішемічної хвороби серця (ІХС) та СН [8];  $\omega$ -3 поліенасичені жирні кислоти ( $\omega$ -3 ПНЖК) проявили себе як потужний проти-запальний чинник і також рекомендовані до використання при синдромі СН [8].

Сьогодні існує незначна кількість даних щодо впливу івабрадину на цитокіновий каскад; результати клінічних та експериментальних досліджень стосов-

Таблиця

**Динаміка рівнів цитокінів у сироватці крові хворих із серцевою недостатністю у процесі лікування, n=357**

Показник, M±m	Хворі зі СН			
	I група, n=89	II група, n=91	III група, n=90	IV група, n=87
ІЛ-1β, пг/мл				
До лікування	47,51±3,68	51,21±3,79	50,13±3,62	48,92±3,81
Після лікування	35,41±3,11**	34,49±2,97***	32,12±3,14***	27,21±3,17***
Δ, абс. (%)	-12,1 (25,5%)	-16,72 (32,6%)	-18,01 (35,9%)	-21,71 (44,4%)
ІЛ-6, пг/мл				
До лікування	14,71±0,71	16,31±0,49	15,11±0,51	15,82±0,47
Після лікування	10,29±0,54*	10,17±0,39**	8,18±0,47**	8,13±0,41**
Δ, абс. (%)	-4,42 (30,0%)	-6,14 (37,6%)	-6,93 (45,9%)	-7,69 (48,6%)
ІЛ-10, пг/мл				
До лікування	3,12±0,31	3,17±0,41	3,10±0,35	3,11±0,35
Після лікування	3,97±0,27*	3,99±0,21*	4,19±0,29**	4,21±0,31**
Δ, абс. (%)	0,85 (21,4%)	0,82 (20,6%)	1,09 (26,0%)	1,10 (26,1%)

Примітки:

1) СН – серцева недостатність;

2) вірогідність різниці між показниками до та після лікування: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001.

но ролі ω-3 ПНЖК при цьому є суперечливими.

Метою роботи є вивчення можливого впливу івабрадину та препарату ω-3 поліненасичених жирних кислот на вміст прозапальних (ІЛ-1β, ІЛ-6) та протизапальних (ІЛ-10) цитокінів у крові хворих із СН ішемічного генезу.

### Матеріали та методи

Обстежені 357 пацієнтів із СН на тлі ІХС та зі збереженим синусовим ритмом. За лікувальними схемами хворі були рандомізовані наступним чином: I група – базова терапія (89 хворих); II група (91 хворий) – базова терапія + івабрадин («Кораксан», виробництво Les Laboratoires Servier Industrie, Франція; затверджено наказом МОЗ України №750 від 01.09.2009 р., реєстраційне посвідчення UA/3905/01/01 та UA/3905/01/02) – по 5 мг або 7,5 мг двічі на добу (залежно від ЧСС); III група (90 осіб) – базова терапія + ω-3 ПНЖК («Омакор», виробництво «Abbott Laboratories GmbH», США; затверджено наказом МОЗ України №429 від 08.06.2012 р., реєстраційне посвідчення №UA/10147/01/01) – по 1 кап-

сулі (1000 мг) раз на добу; IV група (87 хворих) – базова терапія + івабрадин + ω-3 ПНЖК – у наведених вище дозах. Між хворими всіх груп не було суттєвих відмінностей у вікових, гендерних, нозологічних аспектах та коморбідній патології. Усі хворі з синдромом СН, яким проводилось лікування, були обстежені перед початком лікувальних заходів та через 6 місяців. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Проведення дослідження ґрунтувалось на засадах етичних принципів щодо наукових досліджень із включенням людей (Хельсинська декларація) та положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP – Good Clinical Practice) [6]. Дизайн дослідження був затверджений комісією з питань етики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». Усі учасники підписували інформовану згоду.

Концентрацію цитокінів у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) на аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США) за допомогою наборів реагентів «ProCon IL-1β»,

«ProCon IL-6», (ООО «Протеиновый контур», Росія), «Biotrak IL-10 EIA System» (Amersham Pharmacia Biotech, Великобританія).

Статистичний аналіз проводили з використанням стандартного пакету програм «Statistica for Windows 12.0» (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Відмінність вважалась вірогідною при рівні значущості p<0,05.

### Результати та їх обговорення

Середній вік обстежених пацієнтів із СН склав (67,98±12,06) років. Серед когорти хворих 278 осіб (77,82%) були чоловічої статі. II клас СН (NYHA) був верифікований у 63 пацієнтів (17,65%); III – у 238 (66,67%); IV – у 56 (15,68%). У анамнезі 267 (74,78%) хворих виявили інфаркт міокарда, причому у 27 осіб (7,56%) відмічали повторні випадки інфаркту міокарда. Кардіосклероз вогнищевий був діагностований у решти 90 (25,22%) обстежених хворих.

Синдром СН характеризується підвищенням вмісту в сироватці крові прозапальних цитокінів. Так, середні значення рівня інтерлейкіну 1β (ІЛ-1β) у обстежених пацієнтів склали (49,29±

$\pm 3,78$ ) пг/мл проти ( $25,31 \pm 3,71$ ) пг/мл у контрольній групі ( $p < 0,001$ ); інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) – відповідно ( $15,47 \pm 0,52$ ) пг/мл проти ( $7,19 \pm 0,67$ ) пг/мл ( $p < 0,001$ ). Причому чітко відмічається зростання їхніх концентрацій по мірі збільшення функціонального класу СН. Рівень у сироватці крові пацієнтів із СН протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) був дещо нижчим від контрольних значень: ( $3,12 \pm 0,37$ ) пг/мл проти ( $3,46 \pm 0,57$ ) пг/мл ( $p > 0,05$ ).

В усіх обстежених пацієнтів відмічали зменшення титрів сироваткового ІЛ-1 $\beta$  при лікуванні, що може бути свідченням зниження інтенсивності запального процесу при СН (табл.). Так, у першій групі даний показник зменшився на 25,5%: із ( $47,51 \pm 3,68$ ) пг/мл до ( $35,41 \pm 3,11$ ) пг/мл ( $p < 0,01$ ). Більш виразними були зміни в групі хворих із додатковим призначенням івабрадину, де рівень згаданого цитокіну зменшився на 32,6%: із ( $51,21 \pm 3,79$ ) пг/мл до ( $34,49 \pm 2,97$ ) пг/мл ( $p < 0,001$ ). Додаткове до базової терапії призначення препарату  $\omega$ -3 ПНЖК обумовило редукцію концентрації ІЛ-1 $\beta$  на 35,9%: із ( $50,13 \pm 3,62$ ) пг/мл до ( $32,12 \pm 3,14$ ) пг/мл ( $p < 0,001$ ). Нарешті, поєднане застосування досліджуваних ліків призводило до зменшення рівнів вказаного цитокіну на 44,4%: із ( $48,92 \pm 3,81$ ) пг/мл до ( $27,21 \pm 3,17$ ) пг/мл ( $p < 0,001$ ), які вірогідно не відрізнялися від контрольних значень ( $p > 0,05$ ).

Під впливом препаратів базової терапії сироваткові рівні ІЛ-6 у хворих із СН зменшилися на 30%: із ( $14,71 \pm 0,71$ ) пг/мл до ( $10,29 \pm 0,54$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ). Динаміка згаданого показника

за умови додаткового вживання івабрадину була дещо більшою – 37,6%: із ( $16,31 \pm 0,49$ ) пг/мл до ( $10,17 \pm 0,39$ ) пг/мл ( $p < 0,01$ ). Найбільші зміни відбулися за умови призначення  $\omega$ -3 ПНЖК та їх поєднання з івабрадином. Зокрема, в третій групі середнє значення концентрації ІЛ-6 в крові обстежених хворих зменшилося на 45,9%: із ( $15,11 \pm 0,51$ ) пг/мл до ( $8,18 \pm 0,47$ ) пг/мл ( $p < 0,01$ ); у четвертій – на 48,6%: із ( $15,82 \pm 0,47$ ) пг/мл до ( $8,13 \pm 0,41$ ) пг/мл ( $p < 0,01$ ).

Однією з найбільш значущих для гострого та хронічного запалення є родина цитокінів ІЛ-1. Цитозольний сегмент кожного з рецепторів до ІЛ-1 містить домен Toll-ІЛ-1, який також є присутнім у так званих «Toll-like»-рецепторів, що відповідають за запуск антимікробного та противірусного неспецифічного захисту [2]. ІЛ-6 відіграє чималу роль у процесах переключення неспецифічного імунітету на адаптивну (специфічну) імунну відповідь, у процесах болю, метаболізму, гострого та хронічного запалення тощо [11].

Численні дослідження продемонстрували інгібуючий вплив на прозапальні цитокіни блокторів РААС та статинів [1, 3, 10, 12]. Це також відмічається в результатах нашої наукової роботи.

В усіх обстежених пацієнтів відмічали зростання сироваткових рівнів протизапального цитокіну ІЛ-10 у процесі лікування. Проте найбільш виразні зміни відбувалися за умови призначення  $\omega$ -3 ПНЖК. Так, у пацієнтів третьої групи титри згаданого цитокіну зросли на

26%: із ( $3,10 \pm 0,35$ ) пг/мл до ( $4,19 \pm 0,29$ ) пг/мл ( $p < 0,01$ ); у хворих четвертої групи – на 26,1%: із ( $3,11 \pm 0,35$ ) пг/мл до ( $4,21 \pm 0,31$ ) пг/мл ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів першої групи даний показник збільшився на 21,4%: із ( $3,12 \pm 0,31$ ) пг/мл до ( $3,97 \pm 0,27$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ); у хворих другої групи – на 20,6%: із ( $3,17 \pm 0,41$ ) пг/мл до ( $3,99 \pm 0,21$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ).

На нашу думку, івабрадин не чинив впливу на рівні ІЛ-10. Зниження даного показника в другій групі є результатом впливу препаратів базової терапії.

Результати ряду експериментальних та клінічних досліджень показали негативну кореляцію концентрації в крові ПНЖК та прозапальних чинників (С-реактивного протеїну, ІЛ-6 та ФНП) та позитивну – із протизапальними маркерами (ІЛ-10, трансформуючий фактор росту) [4]. Проте, існують наукові роботи, в яких дані препарати не чинять жодного впливу на цитокінову мережу [9]. У нашому випадку спостерігали негативний вплив препарату  $\omega$ -3 ПНЖК на рівні прозапальних та позитивний – на рівні протизапальних цитокінів.

#### ВИСНОВКИ

1.  $\omega$ -3 Поліненасичені жирні кислоти володіють імуномодулюючими ефектами: зменшують концентрацію в сироватці крові хворих із серцевою недостатністю прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6) та збільшують рівні протизапального ІЛ-10.

2. Івабрадин зменшує рівні прозапальних ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та не впливає на рівень протизапального цитокіну ІЛ-10.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Прасолов А.В. // *Аллергол. и иммунол.* – 2009. – Т. 10, №1. – С. 99-109.
2. Dinarello C. // *Blood.* – 2011. – Vol. 117. – P. 3710-3732.
3. European Medicines Agency. *ICH Harmonised Tripartite Guideline E6: Note for Guidance on Good Clinical Practice (PMP/ICH/135/95).* – London: European Medicines Agency, 2002. – 46 p.
4. Ferrucci L., Cherubini A., Bandinelli S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 439-446.

5. Gullestad L., Ueland T., Vinge L. et al. // *Cardiol.* – 2012. – Vol. 122. – P. 23-35.
6. Hofmann U., Frantz S. // *Basic. Res. Cardiol.* – 2013. – Vol. 108. – P. 2-19.
7. Lecour S., James R.W. // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 680-685.
8. McMurrey J., Adamopoulos S., Anker S. et al. // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1787-1847.
9. Prabhakar U., Conway T.M., Murdock P. et al. // *DNA Cell. Biol.* – 2005. – Vol. 24. – P. 410-431.
10. Sola S., Mir M., Rajagopalan S. et al. // *J. Card. Fail.* – 2005. – Vol. 11. – P. 607-612.
11. Sheller J., Charalis A., Smidt-Arras D. et al. // *BBA.* – 2011. – Vol. 1813. – P. 878-888.
12. Tikiz C., Ufuk O., Pirildar T. et al. // *The J. Rheum.* – 2011. – Vol. 32. – P. 2095-2101.

#### **ВПЛИВ ІВАБРАДИНУ ТА $\omega$ -3 ПОЛІЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ НА РІВНІ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ**

**С.В.Федоров**

**ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»**

*Ключові слова:* серцева недостатність; лікування; івабрадин;  $\omega$ -3 поліенасичені жирні кислоти; цитокіни

Метою дослідження було вивчення можливого впливу івабрадину та препарату  $\omega$ -3 поліенасичених жирних кислот на вміст прозапальних (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6) та протизапальних (ІЛ-10) цитокінів у крові хворих із серцевою недостатністю ішемічного генезу. Були обстежені 357 пацієнтів із СН на тлі ІХС зі збереженим синусовим ритмом. За лікувальними схемами хворі були розділені на 4 групи залежно від терапевтичних схем. Концентрацію цитокінів у сироватці крові чи супернатанті культури моноцитів/макрофагів визначали методом ІФА. В усіх обстежених пацієнтів відмічали зменшення титрів сироваткового ІЛ-1 $\beta$  при лікуванні, що може бути свідченням зниження інтенсивності запального процесу при СН. Під впливом препаратів базової терапії сироваткові рівні ІЛ-6 у хворих із СН зменшилися на 30%; при додатковому призначенні івабрадину – на 37,6%;  $\omega$ -3 ПНЖК – на 45,9%; комбінації досліджуваних ліків – на 48,6%. Усі терапевтичні схеми призводили до зростання сироваткових рівнів протизапального цитокіну ІЛ-10. Проте найбільш виразні зміни відбувалися за умови призначення  $\omega$ -3 ПНЖК. Доведено, що омега-3 поліенасичені жирні кислоти володіють імуномодулюючими ефектами: зменшують концентрацію прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6) в сироватці крові хворих із серцевою недостатністю та збільшують рівні протизапального ІЛ-10; івабрадин зменшує рівні прозапальних ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та не впливає на рівень протизапального цитокіну ІЛ-10.

#### **ВЛИЯНИЕ ИВАБРАДИНА И $\omega$ -3 ПОЛИЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА УРОВНИ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**

**С.В.Федоров**

**ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»**

*Ключевые слова:* сердечная недостаточность; лечение; ивабрадин;  $\omega$ -3 полиенасыщенные жирные кислоты; цитокины

Целью исследования было изучение вероятного влияния ивабрадина и препарата  $\omega$ -3 ПНЖК на уровни провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов в крови больных с СН ишемического генеза. Были обследованы 357 пациентов с СН. По лечебным схемам больные были разделены на 4 группы в зависимости от лечебных схем. Уровни цитокинов определяли методом ИФА. Во всех группах отмечали уменьшение уровня ИЛ-1 $\beta$  в динамике, что может быть свидетельством снижения уровня воспалительного процесса. Под влиянием препаратов базовой терапии сывороточные уровни ИЛ-6 уменьшились на 30%; при дополнительном использовании ивабрадина – на 37,6%;  $\omega$ -3 ПНЖК – на 45,9%; их комбинации – на 48,6%. Все терапевтические схемы обуславливали повышение уровня ИЛ-10, но более интенсивно эти изменения происходили в группе  $\omega$ -3 ПНЖК. Доказано, что препараты  $\omega$ -3 ПНЖК имеют иммуномодулирующие свойства: уменьшают концентрацию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) и увеличивают уровни противовоспалительного ИЛ-10; ивабрадин уменьшает уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) и не влияет на уровень противовоспалительного ИЛ-10.

Адреса для листування:  
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.  
Тел. (66) 801-95-04. Е-mail: serfed@i.ua.  
ДВНЗ «Івано-Франківський національний  
медичний університет»

Надійшла до редакції 19.12.2014 р.



UDC 616.33-008.6-036.12-022.6-079-053.2

## THE ASSESSMENT OF THE STOMACH SECRETORY FUNCTION IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENAL PATHOLOGY

**A.V.Nalyotov**

Donetsk National Medical University named after M.Gorky

*Key words: children; chronic gastroduodenal pathology; pepsinogens; Helicobacter pylori*

*The long-term persistence of Helicobacter pylori infection with the increased concentration of hydrochloric acid and pepsins increases the aggressive properties of the gastric juice. These changes may contribute to development of the ulcer disease. Further progression of the pathological process leads to occurrence of atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia, and may end with gastric cancer. 280 children with chronic gastroduodenal pathology have been examined. The presence of Helicobacter pylori has been examined by both rapid urease test and urease breath test. The concentration of pepsinogens in the blood serum and acidity of the gastric juice have been studied in all patients under research. The significant changes in the secretory function of the gastric mucosa have been revealed in children with chronic gastroduodenal pathology. The persistence of Helicobacter pylori, increase of the pepsinogens and hydrochloric acid concentration in the gastric juice leads to development of erosive and ulcerative changes in the mucosa of the duodenum in children. In addition, the long-term course of chronic gastroduodenal pathology with persistence of Helicobacter pylori may cause development of atrophic processes in the mucosa in childhood. It can not be always possible to diagnose these changes by using biopsy of the gastric mucosa. Determination of the level of pepsinogens in the blood serum and diagnosis of Helicobacter pylori by non-invasive methods can be effectively used as detection of the severity of the inflammation process in the mucosa of the stomach and duodenum in children.*

The *Helicobacter pylori* (HP) infection is the main and recognized factor in development of chronic gastroduodenal pathology (CGDP) among patients of different age groups. In Russia and Ukraine the infection among the adult population is about 70-80%, and among children, depending on the age, it is 40-70%. The HP-infection reaches adult levels to 14-15 years old [1, 2, 9, 10].

The long-term persistence of HP infection with the increased concentration of hydrochloric acid and pepsins increases the aggressive properties of the gastric juice. These changes may contribute to development of the ulcer disease (UD). Further progression of the pathological process leads to occurrence of atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia, and may end with gastric cancer. This chain of events takes a long time. The questions of formation of the preconditions for further carcinogenic cascade and the assessment of the risk at the earlier stages of the disease are still open. The infor-

mation about the frequency of development of atrophic changes in the gastric mucosa among children according to different authors are very contradictory, but the possibility of development of this disease in children has been accepted by all researchers [1, 4].

The endoscopy with gastrobiopsy is the main diagnostic method for verification of the atrophic process in the gastric mucosa. The modern requirements determine the necessity of taking at least five bioptic samples from different parts of the stomach. However, the atrophy is not always possible to identify by biopsy; it is usually focal and not always come into the view of a pathologist [8]. In addition, conducting gastrobiopsy is especially difficult in pediatric practice.

Today there is an alternative non-invasive method for determining the level of the gastric secretory function, which is based on determination of the serum pepsinogens (PGs). There is correlation between the level of the se-

rum PG and the state of the secretory function of the gastric mucosa. PGs are secreted in cells of the mucous membrane of the stomach and converted to pepsin by autocatalysis in the presence of hydrochloric acid. They can be subdivided on the basis of their physical properties into two major groups: pepsinogen I (PG1) and pepsinogen II (PG2). The measurement of PG1 and PG2 in the blood serum is considered to be one of the non-invasive biochemical markers for monitoring peptic secretion and obtaining information on the gastric mucosa status in patients. PG1 is synthesized exclusively by the chief cells of the fundus and the body of the stomach. The major part of PG1 is secreted into the gastric lumen, but a small amount can be found in the blood. PG2 is secreted by all parts of the gastric mucosa and the proximal part of the duodenal mucosa. The PG measurements have been used as an effective biochemical method for evaluating and monitoring patients with CGDP. The levels of PG1 and PG2 in the serum are always high in normal gastritis, while in atrophic gastritis they are low. The

serum concentration of PG2 shows information about the functional status of all parts of the stomach. The average concentration of PG1 in 3 and more points exceeds the level of PG2. In most gastrointestinal pathologies the ratio between the PG1/PG2 decreases [5, 7].

Activation of the secretory function of the stomach increases the aggressive properties of the gastric juice, which can be exacerbated the inflammatory process in the gastric mucosa. Against the background of the long-term persistence of HP infection in children the part of erosive and ulcerative gastroduodenal lesions increases with age. The reduced of concentration of PG1 and PG2 in the blood serum in the patients with the long-term CGDP may be associated with development of atrophic processes in the mucous membrane of the stomach.

Serological markers of the gastric mucosa changes have been studied in detail in adult patients. Their high information content and prognostic importance have been proven in a number of studies [3, 5, 6]. In our country, where HP-associated CGDP develops in children at an early age, it is especially important to find new opportunities to predict their course. The study of serological markers of the morphological state of the gastric mucosa looks most attractive in children due to its non-invasiveness. However, in pediatric practice survey data are occasional.

The aim of our study was to investigate the state of the acid-forming and enzyme-forming functions of the stomach in children with CGDP.

### Materials and Methods

At the premises of the Donetsk City Children Clinical Hospital No. 1 280 patients with CGDP aged from 9 to 17 years old were examined. All patients were divided into four groups of comparison: group I – 50 (17.9±2.3%) children with chro-

nic gastroduodenitis (CGD), which is not associated with HP-infection (HP-), group II – 50 (17.9±2.3%) with CGD associated with HP (HP+), group III – 60 (21.4±2.5%) with duodenal UD, group IV – 120 (42.9±3.0%) with erosive bulbitis (EB). CGDP of the patients of groups III and IV was associated with HP-infection.

Endoscopy with biopsy of the antrum and fundus of the stomach and bulb duodenum was conducted in all patients to confirm the diagnosis. The presence of *Helicobacter pylori* was examined by both rapid urease test and urease breath test. HP infection was diagnosed in the case of positive results of both methods.

The secretory function of the stomach was estimated by pH-metry and serologic methods. PG1 and PG2 levels were detected by the enzyme-linked immunosorbent assay and the PG1/PG2 ratio in the blood serum was calculated. The reagents sets of "Vector-best" JSC (Novosibirsk, Russia) were used.

The manufacturer recommended to consider the normal concentration of PG1 in the serum within – 30-130 mcg/l, PG2 – 4-22 mcg/l, the PG1/PG2 ratio – 3-20. Blood sampling for research was taken in the morning on an empty stomach.

The statistical analysis of results was performed using of parametric and nonparametric methods of the Medstat software package.

### Results and Discussion

The comparison of the indices of the PG level and the data of intragastric pH-metry has allowed to evaluate the condition of the secretory function in children with CGDP. The analysis of PG1 and PG2 levels in the blood serum in patients of comparative groups has shown certain changes in the concentration of enzymes depending on the severity of inflammation in the mucous membrane of the stomach and duodenum.

The erosive and ulcerative changes in the duodenum mucosa were characterized by increase of the PG serum concentration. So, the increased PG1 level in the blood serum in children with duodenal UD was found in 41 (68.3±6.0%) patients, it was significantly higher ( $p<0.001$ ) than in children of group I – 10 (20.0±5.7%) and group II – 18 (36.0±6.8%). The average value of PG1 in this group was 134.2±8.7 mcg/l, it was significantly higher ( $p<0.05$ ) in comparison to other clinical groups: I (87.7±4.9 mcg/l,  $p<0.01$ ), II (101.3±5.3 mcg/l,  $p<0.01$ ) and IV ( $p<0.05$ ). Increase of the PG2 level was typical for patients with duodenal UD. These changes of the PG2 level indicated the inflammatory process of all parts of the stomach and the proximal part of the duodenum. Increase of the PG2 concentration was registered in 42 (70.0±5.9%) patients with duodenal UD, it was significantly higher ( $p<0.001$ ) compared to group I – 7 (14.0±4.5%) and group II – 15 (30.0±6.5%). The average level of PG2 in children with duodenal UD was 24.5±1.8 mg/l; it was significantly ( $p<0.001$ ) higher than in patients of groups I (14.7±1.0 mg/l) and II (17.0±0.9 mg/l).

Increase of the PG1 and PG2 concentration in the blood serum was determined in 69 (57.5±4.5%) children with EB, it was more frequent in relation to group I ( $p<0.001$ ) and II ( $p<0.05$ ). The average level of the PG1 concentration in children with EB was 111.6±5.4 mg/l, it was significantly higher ( $p<0.001$ ) than in children of group I. The average level of the PG2 concentration in children with EB was 20.9±1.1 mg/l, it was higher in relation to children of group I ( $p<0.001$ ) and II ( $p<0.05$ ).

In our study decrease of the PG concentration considered as a biochemical marker of atrophy of the gastric mucosa was detected only in children with destructive changes in the duodenal mucosa. The low concentration of PG1

was diagnosed in 12 (20.0±5.2%) children with duodenal UD and in 28 (23.3±3.9%) patients with EB. The reduced concentration of PG2 was observed in 13 (21.7±5.3%) and 25 (20.8±3.7%) patients, respectively. The PG1/PG2 ratios in all these cases were more than 3 indicating prevalence of the atrophic process in the antrum of the stomach. Thus, the atrophic process morphologically was diagnosed in 11 (18.3±5.0%) patients with duodenal UD and in 16 (13.3±3.1%) children with EB. These results confirm the fact that decrease of the PG concentration in the blood serum can occur even at the minimum level of atrophy. These changes may not come into the view during the morphological study. Decrease of the PG level may be regarded as an early marker of atrophy in the gastric mucosa in children. Characteristically, the reduced concentration

of PG1 and PG2 was detected in children older than 15 years with chronic disease for more than 5 years.

Increase of the hydrochloric acid level was not always combined with the increase of the PG level. However, general trends of changes in acid and enzyme secretion among the patients with CGDP were similar. The assessment of acid secretion of the stomach by using pH-metry has confirmed the data that the acid-forming function in the majority patients with CGDP is characterized by increased acidity of the gastric juice. The increased acidity of the gastric juice was detected in 58 (96.7±2.3%) patients with duodenal UD, in 106 (88.3±2.9%) patients with EB. The increased level of acidity of the gastric juice was revealed in 40 (80.0±5.7%) children with CGD (HP+) and in 35 (70.0±6.5%) patients with CGD (HP-).

## CONCLUSIONS

1. The significant changes in the secretory function of the gastric mucosa have been revealed in children with CGDP.

2. The persistence of *Helicobacter pylori*, increase of the pepsinogens and hydrochloric acid concentration in the gastric juice leads to development of erosive and ulcerative changes in the mucosa of the duodenum in children.

3. The long-term course of chronic gastroduodenal pathology with persistence of *Helicobacter pylori* may cause development of atrophic processes in the mucosa in childhood.

4. Determination of the level of pepsinogens in the blood serum and diagnosis of *Helicobacter pylori* by non-invasive methods can be effectively used as detection of the severity of the inflammation process in the mucosa of the stomach and duodenum in children.

## REFERENCES

1. Белоусов Ю.В. // *Здоровье ребенка*. – 2011. – №5 (32). – С. 76-80.
2. Белоусов Ю.В., Белоусова О.Ю., Волошина Л.Г. та ін. *Захворювання органів травлення у дітей (Стандарти діагностики та лікування): Навч. посіб.* – Х.: Факт, 2010. – 143 с.
3. Дрыгина Л.Б., Пояркова Н.А., Саблин О.А. // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* – 2010. – №2. – С. 27-31.
4. Загорский С.Э., Назаренко А.Н. *Морфологические особенности эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у детей и подростков // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: Матер. XVII конгр. детских гастроэнтерол. России и стран СНГ.* – М., 2010. – С. 86-87.
5. Маев И.В., Мельникова Е.В., Крюкова Т.В. и др. // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2009. – №6. – С. 30-34.
6. Меньшикова Е.А., Добродеева Л.К., Кривоногова О.В. // *Экол. человека*. – 2009. – №7. – С. 11-14.
7. Молчанова А.Р., Сорокина Н.Н., Рукавишников М.Ю. // *Новости «Вектор-Бест»*. – 2010. – №2 (56). – С. 7-10.
8. Мосійчук Л.М., Зак М.Ю. // *Сучасна гастроентерол.* – 2010. – №4 (54). – С. 52-56.
9. Файзуллина Р.А., Абдуллина Е.В. // *Практическая медицина*. – 2011. – №1 (49). – С. 74-78.
10. Щербаков П.Л. // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* – 2008. – №8. – С. 46-52.

## ОЦІНКА СЕКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ШЛУНКА У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНОЮ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

**А.В.Нальотов**

*Донецький національний медичний університет ім. М.Горького*

*Ключові слова: діти; хронічна гастродуоденальна патологія; пепсиногени; Helicobacter pylori*

*Тривала персистенція Helicobacter pylori інфекції поряд з підвищенням концентрації соляної кислоти та пепсинів посилює агресивні властивості шлункового соку, сприяючи виникненню виразкової хвороби. Подальше прогресування патологічного процесу призводить до появи атрофії, кишкової метаплазії, дисплазії та може фінішувати на рак шлунка. Обстежено 280 дітей з хронічною гастродуоденальною патологією. Діагностика Helicobacter pylori проводилася швидким уреазним тестом з біопсійним матеріалом та дихальним уреазним тестом. Вивчена концентрація пепсиногенів у сироватці крові та кислотність шлункового соку у всіх обстежених пацієнтів.*

Виявлені значні зміни в характері секреторної функції слизової оболонки шлунка у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією. Персистенція *Helicobacter pylori*, підвищення концентрації пепсиногенів та соляної кислоти у дітей призводять до розвитку ерозивно-виразкових змін слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Крім того, тривалий перебіг хронічної гастродуоденальної патології з персистенцією *Helicobacter pylori* може викликати розвиток атрофічних процесів у слизовій оболонці вже в дитячому віці, що не завжди вдається діагностувати при використанні біопсії слизової оболонки шлунка. Визначення рівня пепсиногену 1 та пепсиногену 2 в сироватці крові разом з використанням неінвазивних методів діагностики *Helicobacter pylori* може ефективно застосовуватися в якості визначення важкості перебігу запального процесу в слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки в дитячому віці.

## ОЦЕНКА СЕКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ А.В.Налетов

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Ключевые слова: дети; хроническая гастродуоденальная патология; пепсиногены; *Helicobacter pylori*

Длительная персистенция *Helicobacter pylori*-инфекции наряду с повышением концентрации соляной кислоты и пепсинов усиливает агрессивные свойства желудочного сока, способствуя возникновению язвенной болезни. Дальнейшее прогрессирование патологического процесса приводит к появлению атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии и может финишировать раком желудка. Обследовано 280 детей с хронической гастродуоденальной патологией. Диагностика *Helicobacter pylori* проводилась быстрым уреазным тестом с биопсийным материалом и дыхательным уреазным тестом. Изучена концентрация пепсиногенов в сыворотке крови и кислотность желудочного сока у всех обследованных пациентов. Выявлены значительные изменения в характере секреторной функции слизистой оболочки желудка у детей с хронической гастродуоденальной патологией. Персистенция *Helicobacter pylori*, повышение концентрации пепсиногенов и соляной кислоты у детей приводит к развитию эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Кроме того, длительное течение хронической гастродуоденальной патологии с персистенцией *Helicobacter pylori* может вызывать развитие атрофических процессов в слизистой оболочке уже в детском возрасте, что не всегда удается диагностировать при использовании биопсии слизистой оболочки желудка. Определение уровня пепсиногена 1 и пепсиногена 2 в сыворотке крови вместе с использованием неинвазивных методов диагностики *Helicobacter pylori* может эффективно применяться в качестве определения тяжести течения воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки в детском возрасте.

Address for correspondence:

16, Illicha av., Donetsk, 83003, Ukraine.

Tel. (95) 123-49-99. E-mail: nalyotov-a@mail.ru.

Donetsk National Medical University named after M.Gorky

Received in 11.03.2014

УДК 615.1:167/168:351.84:615.12:338.5

## ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ В УКРАЇНІ

**Г.Л.Панфілова**

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: державні цільові програми; онкологічні хворі; поширеність онкологічних захворювань; тендерні закупівлі препаратів*

### THE RESEARCH RESULTS OF TENDERS OF DRUG SUPPLY FOR CANCER PATIENTS IN UKRAINE

**G.L.Panfilova**

*National University of Pharmacy*

*Key words: state target programmes; cancer patients; prevalence of cancer; tender purchases of medicines*

*The article presents the results of analysis of the pharmaceutical supply of patients according to the state target programme "Oncology". For the first time the comparative analysis of the dynamics of drug procurement in current and constant prices, as well as the amounts of purchased products per one cancer patient has been carried out. It has been determined that during the period of 2009-2013 a complex dynamics of changes in the amount of the drugs purchased was observed; it did not correspond to the nature of changes in the prevalence of malignant tumors in Ukraine. During 2009-2013 there was increase in the amount of tender procurement against reduction in the total amount of drugs purchased by the international non-proprietary and trade names of drugs. On average, the state spent 219,00 UAH or 27,59 US dollars per one cancer patient. These indicators do not meet the needs of patients with cancer pathology in the available drugs that are recommended by clinical protocols for conducting courses of chemotherapy. Due to an unstable currency at the foreign exchange market and the low solvency of the population the abovementioned facts have a negative socioeconomic importance and require immediate action. A characteristic feature of the tender procurement is a significant dominance in the range of drugs imported (70.7-84.1%). As a result of the research and systematization of literature data the basic measures to improve the efficiency of pharmaceutical supply of cancer patients in Ukraine have been developed. The author has made the conclusion about the need of introduction of the cost reimbursement mechanism of drug consumption into practical healthcare in the conditions of decrease of the regulatory impact on pricing at the domestic pharmaceutical market.*

Важливим напрямком реалізації соціально орієнтованих принципів, задекларованих у Конституції України, є державна підтримка населення в організації ефективної медичної та фармацевтичної допомоги. Зважаючи на важкість розвитку патологічного процесу, поширеності та смертності хворих, динаміку показників захворюваності особливої актуальності набуває проблема надання доступного та якісного фармацевтичного забезпечення хворих у практичній онкології. Як свідчать дані спеціальної літератури, проведення хіміотерапії онкологічним хворим потребує залучення значних фінансових ресурсів протягом тривалого часу, що в умовах політичної та соціально-економічної кризи в країні виглядає вкрай проблематичним [1, 3, 5, 7].

Забезпечення хворих на онкологічні новоутворення (ОН) лікарськими препаратами (ЛП) здійснювалося в Україні з 2002 р. у рамках виконання трьох цільових програм: Державної програми «Онкологія» на 2002-2006 рр. (постанова КМУ від 29.03.2002 р. №392), «Дитяча онкологія» на 2006-2010 рр. (постанова КМУ від 19.07.2006 р. №983) та «Загальнодержавна програма боротьби з онкологічними захворюваннями на 2007-2016 рр.» (розпорядження КМУ 10.07.2006 р. №393-р – «Онкологія» далі). За умов секвестрування державного бюджету практично вдвічі, необхідності фінансування активних бойових дій на південному сході країни, девальвації національної валюти упродовж 2014 р. сформувались вкрай несприятливі умови для проведення централізованих державних

закупівель ЛП. За оцінкою фахівців прийняття у квітні 2014 р. Закону України «Про здійснення державних закупівель» суттєво не змінило ситуації з централізованим забезпеченням хворих ЛП [1, 7]. На жаль, станом на 01.09.2014 р. за державні кошти не було придбано жодного найменування ЛП за державними цільовими програмами (ДЦП), в т.ч. для онкологічних хворих. У відповідності до норм діючого законодавства поставки придбаних за державні кошти ЛП повинні здійснюватись у термін від 3 до 6 місяців з моменту підписання договорів між замовником та постачальником [1, 7]. Тому можна з повною мірою відповідальності говорити про повний зрив у 2014 р. централізованого забезпечення хворих ЛП за ДЦП «Онкологія». За умов політичної кризи у державі, соціальної напруги у суспільстві та перманентного зростання онкоепідеміологічних показ-

ників розгляд питання про впровадження ургентних механізмів проведення тендерних закупівель ЛП набуває особливого значення.

Питанню розробки теоретико-прикладних підходів щодо впровадження раціональних моделей ресурсного забезпечення державних закупівель ЛЗ за умов обмеженого характеру державного фінансування приділялась велика увага у закордонній та вітчизняній літературі різними напрямками досліджень [2-6]. Співробітниками Львівського національного університету ім. Д.Галицького (О.Р.Левицька у співавторстві) у 2010 р. були представлені результати клініко-економічного аналізу (КЕА) складу тендерних закупівель ЛП, що здійснювалися державою у 2009-2010 рр. [3]. Разом з цим в Україні відсутні роботи, в яких були б представлені результати аналізу державних закупівель ЛП для хворих на ОН у динаміці років у діючих та співставних цінах, а також з урахуванням онкоепідеміологічної ситуації, що склалась в Україні. Як відомо, онкоепідеміологічні показники є основними даними, які повинні враховуватися у розрахунках потреби у ЛП різних груп хворих. Вищезазначене дозволило сформулювати мету та визначити основні напрямки прикладних досліджень.

Метою роботи є аналіз стану фармацевтичного забезпечення хворих на ОН за ДЦП «Онкологія» з урахуванням різних факторів (курс національної валюти, індекс споживчих цін, показники поширеності та структури захворюваності на ОН в Україні) та розробка заходів з підвищення ефективності забезпечення доступними ЛП за умов обмеженого характеру фінансування охорони здоров'я (ОЗ).

### Матеріали та методи

Для досягнення мети роботи були сформульовані наступні завдання: провести економіч-

ний аналіз динаміки показників сум тендерних закупівель ЛП, які придбані за державні кошти по ДЦП «Онкологія» протягом 2009-2013 рр. у діючих, співставних цінах, а також з урахуванням кількості придбаних асортиментних позицій за міжнародними непатентованими назвами (МНН) та торговими найменуваннями препаратів (ТНП); здійснити аналіз показників поширеності та структури захворюваності населення на ОН в Україні за вказаний період; провести порівняльний аналіз динаміки сум державних закупівель ЛП та показників поширеності ОН; за результатами проведених досліджень обґрунтувати напрямки та визначити основні заходи щодо підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення онкологічних хворих.

У дослідженнях об'єктами були обрані: річні плани, реєстри державних закупівель ЛП МОЗ України (<http://www.moz.gov.ua>); бюлетені Національного канцерреєстру (НКР) за показниками «контингент хворих за нозологічними формами злоякісних новоутворень» та «питома вага нозологічних форм злоякісних новоутворень у статевій структурі загальної захворюваності та смертності населення України від онкологічних патологій» за 2009-2013 рр. (<http://users.i.kiev.ua/~usc/>); дані Державного комітету статистики України за показником індексу споживчих цін за групою «фармацевтична продукція, медичні товари та обладнання», рік до попереднього року (<http://www.ukrstat.gov.ua/>). З метою перерахунку показників на долари США використовувалися дані Національного банку України (<http://www.bank.gov.ua/>).

У дослідженнях використовувалися логічний, графічний, системно-аналітичний, математико-статистичний та порівняльний методи аналізу. Так, в аналізі динаміки змін тендерних

закупівель ЛП застосовувалися коефіцієнти росту/зниження (ланцюгові) ( $k_{\text{ланц.}}$ ), темпи приросту/зниження (%). Статистична обробка даних здійснювалась за допомогою табличного процесора Microsoft Office Excel 2010 та стандартної програми прикладного статистичного аналізу Statistica 6.0 (ліцензія програмного продукту V.7. English – V.6 Russia K 892818).

### Результати та їх обговорення

За даними аналізу динаміки сум державних закупівель ЛП встановлено наступне. Протягом 2009-2013 рр. спостерігалось збільшення сум тендерних закупівель ліків на фоні зниження кількості придбаних найменувань препаратів за МНН та у розрізі ТНП з урахуванням всіх форм випуску. Динаміку змін сум тендерних закупівель ЛП за ДЦП «Онкологія» описують  $k_{\text{ланц.}}$  значення яких представлені у табл. 1. Як бачимо, суми тендерних закупівель ЛП збільшувалися по роках з різними темпами. Найбільша сума придбаних ЛП за вартісним показником як у діючих, так і у співставних цінах спостерігалась у 2013 р. Так, у 2013 р. державою було придбано на 27,8% та 65,4% більше препаратів у вартісному показнику (діючі ціни), ніж за даними 2012 р. та 2009 р. відповідно. Розраховане середнє значення  $k_{\text{ланц.}}$  дорівнює 1,14 (сума закупівель ЛП у національній валюті) та 1,13 (долари США).

Деяко інша за характером динаміка змін сум закупівель спостерігалась у співставних до цін базового в аналізі 2009 р. Так, протягом 2009-2011 рр. мало місце збільшення сум тендерних закупівель ЛП ( $k_{\text{сер. ланц. 2010-2011 рр.}} = 1,05$ ), а у 2012 р. за державні кошти було придбано на 509,8 тис. грн менше ЛП у вартісному показнику, ніж за даними попереднього 2011 р. У 2013 р. сума державних закупівель ЛП у співставних цінах перевищувала по-

Таблиця 1

**Результати економічного аналізу державних закупівель ліків  
для онкологічних хворих за державною цільовою програмою «Онкологія»**

Показники та результати аналізу по роках дослідження								
роки					k <sub>ланц.</sub>			
2009	2010	2011	2012	2013	k <sub>1</sub>	k <sub>2</sub>	k <sub>3</sub>	k <sub>4</sub>
<i>Загальна сума закупівель ЛЗ, в т.ч. для онкогематологічних хворих у діючих цінах, тис. грн</i>								
178215,6	197827,2: (62018,8*)	222947,3: (65551,9)	230587,7: (69218,6)	294802,6: (133230,2)	1,11	1,13	1,03	1,28
<i>Загальна сума закупівель ЛЗ у співставних цінах, тис. грн</i>								
178215,6	183343,1	193649,5	193139,7	241374,3	1,03	1,06	0,99	1,25
<i>Курс НБУ дол. США/грн станом на 1 січня (100 дол. США)</i>								
770,00	798,50	796,17	798,98	799,30	1,04	0,99	1,01	1,00
<i>Загальна сума закупівель ЛЗ у діючих цінах, дол. США</i>								
23144,9	24774,9	28000,3	28860,3	36882,6	1,07	1,13	1,03	1,28
<i>Кількість придбаних ЛП за МНН</i>								
59	55	43	47	47	0,93	0,78	1,09	1,00

Примітка. \* – з 2010 р. здійснювався відокремлений облік сум закуплених препаратів для онкогематологічних хворих.

казники попереднього періоду на 48234,6 тис. грн. Середнє значення k<sub>ланц.</sub> за динамікою показників дорівнювало 1,08. Порівнюючи результати аналізу динаміки закупівель ліків у діючих та співставних цінах, можна стверджувати щодо наявності залежності вартісних показників від інфляційних процесів, що спостерігались у вітчизняній економіці протягом 2009-2013 рр.

Всього за даними 2009 р. було придбано 91 ТНП за 59 МНН, у 2010 р. – 82 ТНП за 55 за МНН, 2011 р. – 69 найменувань за 43 МНН. У наступних 2012 р. та 2013 рр. державою було закуплено 70 та 67 асортиментних позицій за торговими назвами за 47 МНН препаратів відповідно. Як бачимо за даними табл. 1, найбільша кількість асортиментних позицій за МНН була придбана у 2009 р., а найнижча – за даними 2011 р. Більш цікавим є аналіз придбаних ЛП за ТНП з урахуванням всіх форм випуску у розрізі «імпортований/вітчизняний» препарат. Співвідношення (%) між препаратами імпортованого та вітчизняного виробництва у структурі асортименту ЛП,

що закуповувався по роках дослідження, становило: 82,4:17,6 (2009 р.); 70,7:29,3 (2010 р.); 84,1:15,9 (2011 р.); 75,7:24,3 (2012 р.); 76,1:23,9 (2013 р.). Тобто, встановлено безумовне домінування у структурі закупівель ЛП імпортованого виробництва. Зазначене є наслідком загальної тенденції, що сформувалась протягом останнього десятиліття на вітчизняному фармацевтичному ринку. Як свідчать аналітичні огляди, важливою характеристикою ринку ЛП є його імпортозалежність. За деякими фармакотерапевтичними групами питома вага (%) препаратів імпортованого виробництва складає 75%-80%, і протипухлинні препарати не є винятком. За умов вкрай нестабільної ситуації на валютному ринку країни та перманентного зниження платоспроможності значної частки населення країни зазначене має вкрай негативні соціально-економічні наслідки та потребує системного вирішення з боку відповідних державних структур.

Динаміка ЛП за кількістю придбаних асортиментних позицій препаратів для онколо-

гічних хворих за параметром «імпортований/вітчизняний» у динаміці років наведена на рис. 1. Найбільша кількість препаратів вітчизняного виробництва за ТНП було придбано у 2010 р. В цілому слід зазначити, що за державні кошти закуповувалась відносно стабільна кількість найменувань ЛП вітчизняного виробництва.

Наступним етапом досліджень став аналіз структури захворюваності населення на рак, динаміки поширеності ОН в Україні за 2009-2013 рр. та сум тендерних закупівель ЛП, що припадає на одного онкологічного хворого. Результати досліджень наведені у табл. 2.

Порівнюючи дані динаміки державних закупівель ЛП та показників поширеності ОН, а також структури захворюваності населення України на ОН, встановлено наступне. Протягом 2006-2012 рр. суттєвих структурних зрушень у динаміці показників питомої ваги захворюваності населення на ОН не спостерігалось. Так, за даними НКР (уточнені дані) стабільно перші позиції за питомою вагою у структурі захворюваності насе-

Таблиця 2

**Результати аналізу динаміки показників, що характеризують онкоепідеміологічну ситуацію в Україні та стан фармацевтичного забезпечення хворих на рак за державною цільовою програмою «Онкологія»**

Показники та результати аналізу по роках дослідження								
роки					$k_{\text{ланц.}}$			
2009	2010	2011	2012	2013	$k_1$	$k_2$	$k_3$	$k_4$
<i>Кількість хворих на злоякісні новоутворення, які знаходяться за даними НКР на диспансерному обліку, всього осіб: в т.ч. чоловіків та жінок</i>								
961183	1015592	989637	1052333	1090147	1,06	0,97	1,06	1,04
338635	355590	347560	368403	381280	1,05	0,98	1,06	1,04
622548	660002	642077	683930	708867	1,06	0,97	1,07	1,04
<i>Сума закупівель ЛЗ у діючих цінах, що припадає на одного хворого, грн</i>								
185,41	194,79	225,28	219,12	270,42	1,05	1,16	0,97	1,23
<i>Сума закупівель ЛЗ у співставних цінах, що припадає на одного хворого, грн</i>								
185,41	180,53	195,68	183,53	221,41	0,97	1,08	0,94	1,21

лення на ОН серед чоловіків посідають злоякісні новоутворення легенів, бронхів, трахеї (17,5-19,4%), а серед жінок – рак молочної залози (19,5-19,9%). На другій та третій позиціях у структурі захворюваності чоловіків на ОН представлені рак шлунка, немеланомні злоякісні новоутворення шкіри, передміхурової залози, а серед жінок – немеланомні злоякісні новоутворення шкіри та тіла матки.

За даними 2011 р. спостерігалось зниження кількості онкологічних хворих у порівнянні з 2010 р. на 25955 осіб (-3,0%), а сума тендерних закупівель, навпаки, збільшилась на 25120,1 тис. грн (+12,70%) та 10306,4 тис. грн

(+5,62%) у діючих та співставних цінах відповідно. На фоні збільшення кількості онкологічних хворих у 2012 р. на 62696 осіб (+6,3%) суми закупівель у співставних цінах, навпаки, зменшились у порівнянні з попереднім періодом на 509,8 тис. грн (-0,3%). Цікавим є той факт, що у 2013 р. суми тендерних закупівель для онкологічних хворих зросли на 64 214,9 тис. грн у діючих (+27,9%) та на 48234,6 тис. грн у співставних цінах (+25,0%) в умовах відносно незначного приросту кількості хворих на 37814 осіб (+3,6%) до даних попереднього періоду. В цілому, невідповідність характеру змін показників поширеності ОН дина-

міці тендерних закупівель характеризують результати порівняння значень середніх  $k_{\text{ланц.}}$ . Так, за даними аналізу поширеності середнє значення  $k_{\text{ланц.}}$  дорівнювало 1,03, а динаміку змін закупівель ЛП, що припадали на одного хворого, характеризували наступні значення  $k_{\text{ланц.}}$ : 1,10 (діючі ціни); 1,05 (співставні ціни).

У середньому на фармацевтичне обслуговування за ДЦП одного онкологічного хворого державою було витрачено (середній показник сум тендерних закупівель ЛП, що припадає на одного хворого) 219,00 грн/хворого 193,31 грн/хворого у діючих та співставних цінах відповідно. Найвище значення зазначеного показника у діючих цінах спостерігалось у 2013 р. (270,42 грн/хворого), а найнижче за даними 2009 р. (185,41 грн/хворого). На рис. 2 динаміка сум тендерних закупівель ЛП, що припадають на одного онкологічного хворого, які розраховані у доларах США з урахуванням курсу НБУ.

За період, що досліджувався, зазначений показник коливався у діапазоні значень від 24,08 дол. США/хворого (2009 р.) до 33,83 дол. США/хворого (2013 р.). Як бачимо, незважаючи на щорічне збільшення за-

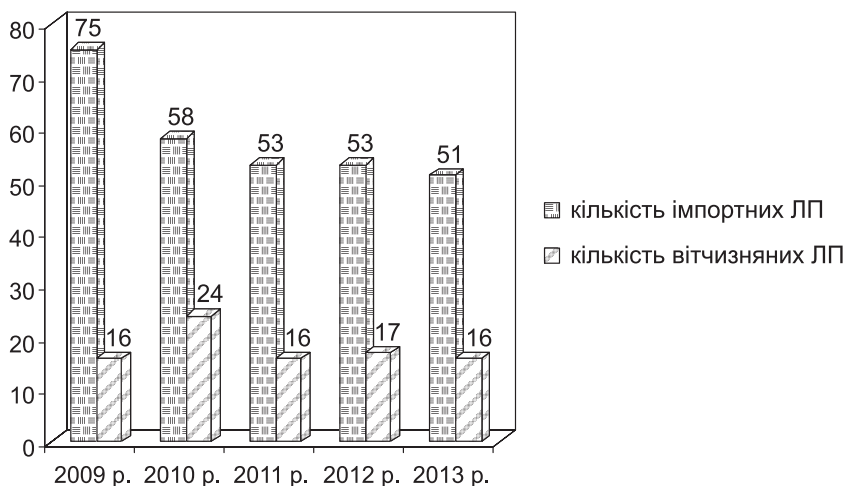


Рис. 1. Аналіз динаміки закупівель ЛП імпортного та вітчизняного виробництва за ДЦП «Онкологія» протягом 2009-2013 рр.



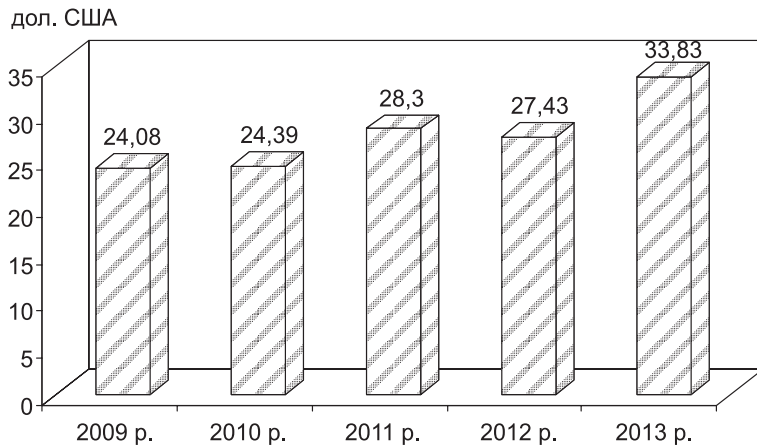


Рис. 2. Аналіз динаміки сум тендерних закупівель ЛП, що припадає на одного онкологічного хворого в дол. США за 2009-2013 рр.

купівель ЛП, показник сум придбаних препаратів, що припадають на одного хворого на ОН, зменшився з 28,30 дол. США за даними 2011 р. до 27,43 дол. США у 2012 р. Порівнюючи дані протоколів лікування хворих на ОН різної локалізації, у яких представлені схеми хіміотерапії, а також результати аналізу цін на препарати протипухлинної дії, представлені на вітчизняному ринку ЛП, можна з повною відповідальністю стверджувати наступне. Представлені показники не відповідають реальній потребі онкологічних хворих у високоефективних та доступних протипухлинних препаратах.

За результатами проведених досліджень та систематизації даних публікацій, у яких розглядаються проблеми організації тендерних закупівель ЛП за ДПЦ, можна говорити, що у рамках діючої моделі державного фінансування системи охорони здоров'я і фармацевтичного забезпечення населення вирішити питання раціонального використання бюджетних коштів у режимі максимальної прозорості тендерних торгів виглядає неможливим. Вважаємо, що суттєво у зазначеному напрямку не допоможе також і впровадження механізму зовнішнього референтного ціноутворення на ЛП.

Єдиним напрямком вирішення зазначеної проблеми є впро-

вадження механізму реімбурсації вартості споживання ЛП в системі соціального медичного страхування населення. Визначення максимального рівня реімбурсації вартості ЛП з доведеною терапевтичною ефективністю створює сприятливі умови для розвитку конкурентного середовища на фармацевтичному ринку та формування об'єктивних умов щодо зниження цін на ЛП. Фармацевтичні компанії стануть перед вибором: або знижувати ціни на ЛП та отримувати гарантовані державою та страховими компаніями компенсації, або зберегти рівень цін та очікувати одержання прибутків за рахунок продажів тим споживачам, які спроможні компенсувати різницю у ціні препаратів. На цьому шляху нами визначені основні заходи з підвищення доступності ЛП, що використовуються у лікуванні онкологічних хворих:

- впровадження програми імпортозаміщення та державне стимулювання виробництва вітчизняних препаратів протипухлинної дії за механізмами оподаткування, інвестування, ціноутворення та кредитування;
- удосконалення моделі збору інформації з метою оцінки потреби онкологічних хворих у ЛП з урахуванням структури захворюваності, динаміки показників поши-

реності й смертності, даних відповідних протоколів лікування та результатів досліджень з оцінки медичних технологій (Health Technology Assessment – HTA);

- нормативно-правове закріплення можливості активного залучення до процесу фармацевтичного забезпечення онкологічних хворих благодійних фондів, суспільних організацій, насамперед об'єднань споживачів медичних та фармацевтичних послуг;
- стимулювання споживання більш дешевих генеричних препаратів з доведеною біоеквівалентністю оригінальному препарату за процедурою, що відповідає міжнародним вимогам, насамперед Директиви 89/105/ЕЕС «Про прозорість ціноутворення»;
- організація постійно діючої нарадчої групи, до складу якої повинні входити представники МОЗ, виробники ЛП, спеціалізованих закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), аптек, благодійних організацій, об'єднань споживачів медичних та фармацевтичних послуг тощо;
- налагодження роботи клінічного провізора на рівні спеціалізованих ЗОЗ з метою проведення КЕА ефективності використання страхових фондів, призначених для реімбурсації вартості споживання ЛП онкологічним хворим;
- проведення моніторингу вітчизняного ринку протипухлинних препаратів та їх цінних характеристик (коефіцієнтів ліквідності цін, адекватності платоспроможності, доступності).

#### ВИСНОВКИ

1. За результатами аналізу встановлено, що тендерні закупівлі ЛП у діючих та співставних цінах характеризувалися складною динамікою змін. Протягом 2009-2013 рр. спостерігалось збільшення сум придбаних препаратів (діючі та спів-

ставні ціни) з різними темпами зростання на фоні зниження їх кількості за МНН та ТНП. Максимальне значення сум державних закупівель мало місце за даними 2013 р. (294802,6 тис. грн), а мінімальне – у 2009 р. (178215,6 тис. грн).

2. Аналіз динаміки закупівель ЛП у діючих та співставних цінах продемонстрував залежність вартісних показників від інфляційних процесів, що спостерігались у вітчизняній економіці протягом 2009-2013 рр. Так, середнє значення  $k_{\text{ланц}}$  сум тендерних закупівель у діючих цінах дорівнювало 1,14, а у співставних – 1,08.

3. Важливою характеристикою асортименту ЛП, що закуповувалися, є домінування препаратів імпортного виробництва. Так, по роках дослідження питома вага (%) препаратів імпортного виробництва коливалась у діапазоні від 70,7% (2010 р.) до 84,1% (2011 р.).

4. Доведено, що динаміка тендерних закупівель ЛП не відповідає характеру змін показників поширеності ОН в Україні по

роках дослідження. Так, наприклад, у 2011 р. було придбано ЛП на 25120,1 тис. грн у діючих цінах (+12,7%) більше у порівнянні з попереднім 2010 р., на фоні зниження кількості онкологічних хворих на 25955 осіб (-3,0%). У 2012 р. кількість хворих на рак в Україні збільшилась на 62696 осіб (+6,3%), а суми закупівель ЛП у співставних цінах, навпаки, зменшились на 509,8 тис. грн (-0,3%) у порівнянні з даними 2011 р.

5. Встановлено, що протягом 2009-2013 рр. у середньому на фармацевтичне забезпечення одного онкологічного хворого за ДЦП «Онкологія» державою було витрачено 219,00 грн/осіб у діючих або 193,31 грн/осіб у співставних цінах. Зазначений показник, який розраховувався у доларах США, коливався у діапазоні значень від 24,01 дол. США/хворого (2009 р.) до 33,83 дол. США/хворого (2013 р.).

6. Враховуючи цінові характеристики протипухлинних препаратів, представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку, та вимоги клінічних про-

токолів з надання медичної допомоги, затверджених за спеціальністю «Онкологія», вищезазначені показники не відповідають реальній потребі хворих на ОН у високоефективних та доступних ЛП.

7. Дієвим механізмом раціонального використання коштів системи ОЗ, спрямованих на забезпечення медичною та фармацевтичною допомогою онкологічних хворих, є впровадження моделі реімбурсації вартості споживання ЛП за умов зниження з боку держави регуляторного впливу на цінову політику на фармацевтичному ринку.

8. Важливим напрямком подальших досліджень є розробка теоретико-прикладних підходів щодо формування ефективних моделей реімбурсації вартості споживання ЛП по різних групах онкологічних хворих, насамперед хворих на гемобластози та нозології, що за даними онкоепідеміологічних досліджень займають лідируючі позиції у структурі захворюваності, поширеності та смертності населення України від раку.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Галковская Г. Эффективное использование средств госбюджета на закупки препаратов – законное требование налогоплательщиков [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документа: <http://www.apteka.ua/article/304636>.
2. Євтушенко О.М., Мнушко З.М., Немцова В.Д. // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2010. – №4. – С. 50-56.
3. Левицька О.Р., Борецька О.Б., Заяць М.М., Сех М.Я. // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2010. – №3-4. – С. 127-133.
4. Мнушко З.М., Шолойко Н.В. Оцінка економічної доступності лікарських препаратів, що закуповуються за бюджетні кошти // Ефективність використання маркетингу та логістики фармацевтичними організаціями: Матер. наук.-практ. конф. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 31.
5. Немченко А.С., Панфілова Г.Л., Корж Ю.В. // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2009. – №3 (5). – С. 65-71.
6. Немченко А.С., Косяченко К.Л., Панфілова Г.Л. Методика проведення клініко-економічного аналізу тендерних закупівель ЛЗ за державними цільовими програмами: Метод. рекомендації. – Х.: НФаУ, 2011. – 26 с.
7. Снегірьов П. Державні закупівлі ліків. Формування очікуваної ціни, або МОЗ України відшукує всі можливі шляхи для подолання тендерної кризи [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документа: <http://www.apteka.ua/article/302993>.

**ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ В УКРАЇНІ****Г.Л.Панфілова****Національний фармацевтичний університет**

*Ключові слова:* державні цільові програми; онкологічні хворі; поширеність онкологічних захворювань; тендерні закупівлі препаратів

*Представлені результати аналізу стану фармацевтичного забезпечення хворих на злоякісні новоутворення за державною цільовою програмою «Онкологія». Вперше було проведено порівняльний аналіз динаміки закупівель лікарських препаратів у діючих та співставних цінах, а також сум придбаних препаратів, які припадають на одного онкологічного хворого. Встановлено, що протягом 2009-2013 рр. спостерігалась складна динаміка сум закупівель лікарських препаратів, яка не відповідала характеру змін показників поширеності злоякісних новоутворень в Україні. Впродовж 2009-2013 рр. спостерігалось збільшення тендерних закупівель ліків у вартісних показниках на фоні зниження загальної кількості придбаних за міжнародною непатентованою назвою та торговими найменуваннями препаратів. У середньому за досліджуваний період на фармацевтичне забезпечення одного онкологічного хворого державою було витрачено коштів на суму 219,00 грн або 27,59 дол. США на рік. Значені показники не відповідають потребі хворих на онкологічні патології в доступних лікарських препаратах, рекомендованих клінічними протоколами для проведення курсів хіміотерапії. Характерною рисою тендерних закупівель є значне домінування в структурі асортименту препаратів імпортного виробництва (70,7-84,1%). За умов нестабільної ситуації на валютному ринку країни та низької платоспроможності більшості населення зазначене має негативне соціально-економічне значення та потребує негайного вирішення. За результатами проведених досліджень та систематизації даних спеціальної літератури розроблені заходи з підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення онкологічних хворих в Україні. Автором обґрунтований висновок про необхідність впровадження у практичну охорону здоров'я механізму реімбурсації вартості споживання лікарських препаратів за умов зниження регуляторного впливу на цінову політику на вітчизняному фармацевтичному ринку.*

**ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В УКРАИНЕ****А.Л.Панфилова****Национальный фармацевтический университет**

*Ключевые слова:* государственные целевые программы; онкологические больные; распространенность онкологических заболеваний; тендерные закупки препаратов

*Представлены результаты анализа состояния фармацевтического обеспечения больных по государственной целевой программе «Онкология». Впервые был проведен сравнительный анализ динамики закупок лекарственных препаратов в действующих и сопоставимых ценах, а также сум закупленных препаратов, приходящихся на одного онкологического больного. Установлено, что в течение 2009-2013 гг. наблюдалась сложная динамика сум закупленных лекарственных препаратов, которая не отвечала характеру измененных показателей распространенности злокачественных новообразований в Украине. В течение 2009-2013 гг. имело место увеличение сум тендерных закупок лекарств на фоне снижения общего количества закупленных по международным непатентованным и торговым наименованиям препаратов. В среднем на фармацевтическое обеспечение одного онкологического больного государством было затрачено средств на сумму 219,00 грн или 27,59 дол. США в год. Указанные показатели не отвечают потребности больных онкологическими патологиями в доступных лекарственных препаратах, которые рекомендованы клиническими протоколами для проведения курсов химиотерапии. Характерной особенностью тендерных закупок является существенное доминирование в ассортименте препаратов импортного производства (70,7-84,1%). В условиях нестабильной ситуации на валютном рынке и низкой платежеспособности большей части населения указанное имеет негативное социально-экономическое значение и требует немедленного решения. В результате исследований и систематизации данных специальной литературы разработаны основные мероприятия по повышению эффективности фармацевтического обеспечения онкологических больных в Украине. Автором обоснован вывод о необходимости введения в практическое здравоохранение механизма реимбурсации стоимости потребления лекарственных препаратов в условиях снижения регуляторного влияния на ценовую политику на отечественном фармацевтическом рынке.*

Адреса для листування:

61118, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Тел. (572) 67-91-70. E-mail: panf-al@ukr.net.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 19.09.2014 р.

УДК 615.01.547:615.461.2

## СКРИНІНГ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ В РЯДУ НОВИХ ПОХІДНИХ ОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ

*С.І.Крижна, О.М.Литвинова, М.Є.Березнякова, Г.П.Фоміна*

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: похідні оксамінових кислот; видільна функція нирок; діуретична активність*

### SCREENING OF THE DIURETIC ACTIVITY FROM THE SERIES OF NEW DERIVATIVES OF OXAMIC ACID

*S.I.Kryzhna, O.M.Litvinova, M.E.Berezyakova, G.P.Fomina*

*National University of Pharmacy*

*Key words: oxamic acid derivatives; excretory function of the kidneys; diuretic activity*

*The screening study of oxamic acid derivatives and their influence on the excretory function of the kidneys in Wistar white rats under conditions of water load has been carried out. The compounds under research are white crystalline substances of the basic character, odourless, with a distinct melting point, soluble in polar organic solvents and mineral acids. The structure and purity of the substances studied have been confirmed by modern physicochemical methods of elemental, IR and PMR spectral, chromatographic analysis and qualitative reactions. The analysis of the effect of these substances on the excretory function of the kidneys have been carried out on white male rats by the method of E.B. Berkhin using a number of animals with 7 rats in each group. The activity of the compounds studied was compared with the activity of well-known drugs – hypothiazide, furosemide and adiucreine. A number of compounds caused decrease in urine output in animals. The diuretic activity of the compounds was influenced by the chemical characteristics of the substituent and its location. As a result of the research performed substances increasing diuresis with the diuretic activity exceeding that of the reference medicine – hypothiazide – have been found. Substituted amides of arenesulphonyloxamic acid are a promising group of compounds for further pharmacological study with the aim of development of new medicines with the diuretic activity on their basis.*

Важливою проблемою сучасної фармакології є створення нових, більш ефективних і менш токсичних лікарських засобів для лікування захворювань нирок та сечовивідних шляхів.

У патогенезі захворювань нирок та сечовивідних шляхів важливу роль відіграють причини, що викликають запалення, зміни реактивності організму і порушення імунітету [3].

На теперішній час використовуються десятки груп діуретичних препаратів з різним механізмом дії [10]. Вивчення механізмів регуляції функції нирок дозволило виділити і вивчити структуру ряду біологічно активних речовин: передсердний натрійуретичний фактор, ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, простагландини та ін. [1].

При захворюваннях нирок і сечовивідних шляхів, серцево-судинній недостатності, при деяких формах патології печінки (цироз та ін.) відбувається затримка рідини з утворенням на-

бряків. У розвитку набряків будь-якого походження провідна роль належить первинній затримці натрію в організмі. Збільшення його концентрації в крові та міжклітинному середовищі призводить до підвищення осмотичного тиску і затримки рідини в тканинах [8, 9].

З'ясування механізмів регуляції функції нирок дозволяє розраховувати на створення нових високоефективних груп лікарських препаратів, що здійснюють регуляцію функції нирок. На теперішній час лікування захворювань нирок та сечовивідних шляхів здійснюється за допомогою лікарських рослин і препаратів синтетичного походження [6].

Широке застосування в клінічній практиці отримали сульфаніламідні препарати. Поряд з основною антибактеріальною дією сульфаніаміди проявляють і діуретичну дію [6, 7].

Сульфаніаміди мають здатність пригнічувати дихальний фермент карбоангідразу. При

пригніченні карбоангідрази реабсорбція натрію гальмується, збільшується його виділення з сечею і підвищується діурез. Це один з добре вивчених механізмів регуляції водно-сольового обміну та діурезу. Все це було передумовою для дослідження синтезованих у Національному фармацевтичному університеті нових сполук сульфамідного ряду на діуретичну активність [2].

Мета роботи – вивчення діуретичної активності заміщених амідів аренсульфонілоксамінових кислот.

### Матеріали та методи

Для вирішення поставленого завдання в якості об'єкту дослідження були використані 44 нові хімічні речовини – заміщені амідів аренсульфонілоксамінових кислот, вперше синтезовані на кафедрі фармацевтичного аналізу та фармакогнозії Національного фармацевтичного університету.

Структура вказаних сполук підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-

Таблиця

**Діуретична активність заміщених амідів  
аренсульфонілоксамінових кислот**

Сполука	Доза, мг/кг	Діурез через			
		2 год (M±m), мл	у % до контролю	4 год (M±m), мл	у % до контролю
1	2	3	4	5	6
1	17,2	1,28±0,11	133,3	2,93±0,07	116,7
2	16,6	1,16±0,09	120,8	2,77±0,08	110,3
3	18,2	1,77±0,16*	184,4	3,42±0,09	136,2
4	19,4	2,34±0,22*	243,7	4,68±0,09*	186,4
Контроль	–	0,96±0,05	100	2,51±0,06	100
5	16,4	1,78±0,11*	148,3	3,44±0,11*	150,2
6	17,0	1,29±0,18	107,5	2,96±0,06	129,2
7	13,4	1,14±0,21	95,0	2,67±0,08	116,9
8	14,2	1,44±0,17	120,0	2,54±0,28	110,8
9	13,8	0,77±0,11*	64,2	1,83±0,18*	79,9
10	17,2	0,84±0,09*	70,0	1,92±0,07	83,8
11	21,0	1,21±0,11	100,8	2,44±0,06	106,5
12	22,6	1,44±0,18	120,0	2,36±0,09	103,1
13	20,6	2,37±0,22*	197,5	4,14±0,11*	180,8
14	21,4	1,86±0,17*	155,0	3,42±0,12*	149,3
Контроль	–	1,20 ± 0,11	100	2,29±0,14	100
15	15,0	1,04±0,16	110,7	2,96±0,11	114,7
16	45,5	0,91±0,11	96,8	2,11±0,16	81,7
17	44,3	2,45±0,09*	260,6	4,52±0,21*	175,2
18	25,5	2,04±0,07*	217,0	4,28±0,17*	165,9
19	22,8	1,59±0,09*	169,1	2,67±0,18	103,5
20	9,8	0,84±0,06	89,4	1,92±0,16*	74,4
21	30,5	1,70±0,08*	180,8	3,10±0,11	120,2
22	29,3	1,63±0,06*	173,8	4,36±0,08*	168,8
23	26,3	1,16±0,08	123,8	3,68±0,11	142,8
Контроль	–	0,94±0,04	100	2,58±0,11	100
24	23,0	1,54±0,13	126,2	2,84±0,17	122,9
25	20,5	1,68±0,12	137,2	2,74±0,22	118,6
26	63,0	2,14±0,14	175,4	5,44±0,23*	235,5
27	45,3	1,32±0,07	108,1	2,64±0,13	114,3
28	61,2	1,12±0,13	91,8	2,69±0,13	116,4
29	53,4	1,48±0,17	121,3	3,35±0,19	145,0
30	50,4	1,28±0,08	104,9	2,24±0,11	96,9
31	51,0	0,84±0,06*	68,8	1,64±0,07*	71,0
Контроль	–	1,22±0,11	100	2,31±0,09	100
32	41,5	1,53±0,12	130,7	3,14±0,18	123,6
33	40,8	0,88±0,09*	75,2	1,93±0,13*	75,9
34	45,0	1,41±0,18	120,5	2,88±0,16	113,4
35	52,0	0,81±0,14*	69,2	1,69±0,17*	66,5
36	48,4	1,61±0,13	137,6	2,82±0,13	111,0
37	42,4	1,34±0,18	114,5	3,48±0,07	137,0
Контроль	–	1,17±0,06	100	2,54±0,13	100
38	27,5	2,90±0,27*	268,5	4,71±0,17*	197,9
39	40,8	1,33±0,12	123,1	3,05±0,19	128,1

спектрального, хроматографічного аналізу та якісними реакціями, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії (ТШХ).

Досліджувані сполуки являють собою білі кристалічні речовини основного характеру без запаху, з чіткою температурою плавлення, розчинні в полярних органічних розчинниках і мінеральних кислотах. Ці синтетичні похідні вводилися лабораторним тваринам у вигляді водних розчинів або 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, який являє собою продукт оксіетилювання моноолеат сорбітану (ВФС-42-167-72).

Вивчення впливу даних речовин (сполук 1-44) на видільну функцію нирок проводили на білих щурах-самцях масою 160-190 г за методом Є.Б.Берхіна [3, 4]. Для дослідження сечогінного ефекту використовували серії тварин по 7 щурів у кожній групі. При вивченні водного діурезу щурів утримували на постійному раціоні при вільному доступі до води. До водного навантаження тварин витримували протягом 2 годин без їжі та води. Потім щурам вводили за допомогою зонда в шлунок досліджувані речовини в дозі 0,005-0,01 ЛД<sub>50</sub> у вигляді водної суспензії одночасно з водним навантаженням у кількості 3 мл на 100 г маси тіла тварини. Сечу збирали погодинно протягом 4 годин.

Результати досліду обробляли методом математичної статистики з використанням t-критерію Стьюдента. Значущими вважали результати P≤0,05 [5].

### Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів показує, що більшість вивчених речовин в умовах водного навантаження посилює видільну функцію нирок (табл.).

Так, серед N-ацил-N-арил-аміноетиламідів аренсульфоніл-

## Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6
40	32,8	1,24±0,09	114,8	3,04±0,16	127,7
41	62,8	2,74±0,17*	253,7	4,71±0,21*	197,9
42	31,4	2,21±0,12*	204,6	2,62±0,24	110,0
43	10,7	2,14±0,08*	198,1	2,42±0,09	101,7
44	10,9	2,31±0,11*	213,9	4,21±0,31*	176,9
Контроль	–	1,08±0,07	100	2,38±0,11	100
Гіпотіазид	50,0	2,01±0,14*	164,7	4,20±0,21*	164,1
Фуросемід	20,0	3,8±0,19*	311,4	8,40±0,27*	328,1
Адiурекрин	10,0	0,7±0,12*	57,3	1,10±0,14*	42,9

Примітки:

1) \* – відхилення вірогідне по відношенню до контролю, P < 0,05;

2) n=7 – кількість тварин у кожній групі.

оксамінових кислот (спол. 1-15) найбільш активним виявилася сполука 4, яка в дозі 19,4 мг/кг за 2 години збільшує діурез на 143,7%, а за 4 години – на 86,4%. У своїй структурі ця речовина має п-аміновий і фенільний (спол. 4) радикали, а їх заміна на п-метильний (спол. 2) радикал призводить до зниження діуретичних властивостей. Так, сполуки 2 і 3 збільшують діурез за 2 години на 20,8 і 84,4%, а за 4 години – на 10,3 і 36,2% відповідно. Практично неактивними виявилися сполуки 11 і 12, які в своїй структурі поєднують метильний, фенільний радикали і атом водню (спол. 11), а також 2-метильних і фенільний (спол. 12) радикали.

Більшість NR-заміщених амідів аренсульфонілоксамінових кислот (спол. 16-28) викликала посилення екскреції сечі на

14,3-135,5%. Найактивнішими були сполуки 17 і 26, що поєднують у своїй структурі 4-амінофенільний і γ-оксипропільний (спол. 17), 4-карбометоксіамінофенільний і 5-карбоксіамільний (спол. 26) радикали. Ці сполуки збільшують діурез за 4 години на 75,2 і 135,5% відповідно. Введення в оксамідну частину молекули етильного (спол. 16), бензильного (спол. 19), гептильного (спол. 20) і карбоксиметильного (спол. 21) радикалів викликає зниження діуретичної активності. Антидіуретичний ефект було виявлено у сполук 16 і 20, які зменшували сечовиділення на 18,3 і 25,6% відповідно.

В ряду N-заміщених амідів 4-(R-бензамідів)-бензолсульфонілоксамінових кислот (спол. 29-44) більшість речовин підсилює діурез на 11-97,9%. Найбільш

активними (97,9%) виявилися речовини 38 і 41, що містять у бензольному кільці нітрогрупу, а у боковому ланцюгу – етильний (38) і гідроксильний (41) радикали. Дані речовини в дозах 27,5 і 62,8 мг/кг збільшують за 2 години діурез відповідно на 168,5 і 153,7%. Сполуки 30, 31, 33 і 35 викликають зменшення діурезу в середньому на 3,1-33,5%.

Отже, на діуретичну активність сполук, що вивчалися, впливає як хімічна особливість замісника, так і його розташування, а паралельне вивчення властивостей заміщених амідів аренсульфонілоксамінових кислот дозволило більш детально інтерпретувати зв'язок хімічної структури з дією досліджуваних речовин.

## ВИСНОВКИ

1. Заміщені амідари аренсульфонілоксамінових кислот в умовах водного навантаження чинять різноспрямований ефект на видільну функцію нирок у білих щурів лінії Вістар. Найбільш активними були сполуки 17 і 26, які перевищили діуретичну активність препарату порівняння – гіпотіазиду, але поступилися за силою дії фуросеміду.

2. Заміщені амідари аренсульфонілоксамінових кислот є перспективною групою сполук для подальшого фармакологічного вивчення з метою створення на їх основі лікарських препаратів з діуретичними властивостями.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей. – М.: Интербук-бизнес, 1993. – 352 с.
2. Гриценко І.С., Алексеєнко Т.А., Самура Б.А. // Вісник фармації. – 2012. – №2 (70). – С. 48-51.
3. Джеймс А. Шейман. Патологическая физиология почки / Пер. с англ. 2-е изд., испр. – М., С.Пб.: «Изд-во БИНОМ» – «Невский Диалект», 1999. – 206 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: РИА «Новая волна». Издатель Умеренков, 2009. – С. 498-514.
7. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – 352 с.
8. Gupta A., Stehlik J., McNutly S. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – №57. – P. 199.

9. Jenkins P.G. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – №364. – P. 2066-2069.

10. Jeon U.S. // *Korean J. Med.* – 2011. – №80 (1). – P. 8-14.

#### **СКРИНІНГ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ В РЯДУ НОВИХ ПОХІДНИХ ОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ**

**С.І.Крижна, О.М.Литвинова, М.Є.Березнякова, Г.П.Фоміна**

**Національний фармацевтичний університет**

*Ключові слова:* похідні оксамінових кислот; видільна функція нирок; діуретична активність

*Проведені скринінгові дослідження похідних оксамінових кислот та їх впливу на видільну функцію нирок у білих щурів лінії Вістар в умовах водного навантаження. Досліджувані сполуки являють собою білі кристалічні речовини основного характеру без запаху, з чіткою температурою плавлення, розчинні в полярних органічних розчинниках, мінеральних кислотах. Будова та чистота досліджуваних речовин підтверджені сучасними фізико-хімічними методами елементного, ІЧ-, ПМР-спектрального, хроматографічного аналізів та якісними реакціями. Вивчення впливу даних речовин на видільну функцію нирок проводили на білих щурах-самцях за методом Є.Б.Берхіна, використовували серії тварин по 7 щурів у кожній групі. Активність сполук, які досліджувались, порівнювали з активністю добре відомих лікарських засобів – гіпотіазиду, фуросеміду та адіурекрину. В результаті проведених досліджень виявлені речовини, які викликають збільшення діурезу, що перевищує по діуретичній активності еталонний препарат порівняння – гіпотіазид. Ряд сполук викликав зменшення діурезу у тварин. На діуретичну активність сполук, що вивчались, впливала як хімічна особливість замісника, так і його розташування. Заміщені амідні аренсульфонілоксамінових кислот є перспективною групою сполук для подальшого фармакологічного вивчення з метою створення на їх основі лікарських препаратів з діуретичними властивостями.*

#### **СКРИНІНГ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В РЯДУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ**

**С.И.Крыжная, О.Н.Литвинова, М.Е.Березнякова, Г.П.Фомина**

**Национальный фармацевтический университет**

*Ключевые слова:* производные оксаминовых кислот; выделительная функция почек; диуретическая активность

*Проведены скрининговые исследования производных оксаминовых кислот и их влияния на выделительную функцию почек у белых крыс линии Вистар в условиях водной нагрузки. Исследуемые соединения представляют собой белые кристаллические вещества основного характера без запаха, с четкой температурой плавления, растворимые в полярных органических растворителях и минеральных кислотах. Строение и чистота исследуемых веществ подтверждены современными физико-химическими методами элементного, ИК-, ПМР-спектрального, хроматографического анализов и качественными реакциями. Изучение влияния данных веществ на выделительную функцию почек проводили на белых крысах-самцах по методу Е.Б.Берхина, использовали серии животных по 7 крыс в каждой группе. Активность исследуемых соединений сравнивали с активностью хорошо известных лекарственных средств – гипотиазида, фуросемида и адиурекрина. В результате проведенных исследований выявлены вещества, вызывающие увеличение диуреза, превышающие по диуретической активности эталонный препарат сравнения гипотиазид. Ряд соединений вызывал уменьшение диуреза у животных. На диуретическую активность изучаемых соединений влияла как химическая особенность заместителя, так и его расположение. Замещенные амиды аренсульфонилотксаминовых кислот являются перспективной группой соединений для дальнейшего фармакологического изучения с целью создания на их основе лекарственных препаратов с диуретическими свойствами.*

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.

Тел. (57) 706-30-66. E-mail: klinlab@ukr.net.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 19.09.2014 р.

УДК 615.244:615.322:616.36:616.36-002.2

## ВПЛИВ ГРАНУЛ «ПОЛІГЕРБАГАСТРИН» НА СТАН ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ В УМОВАХ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

**О.В.Геруш, Л.В.Яковлева\***

Буковинський державний медичний університет  
Національний фармацевтичний університет\*

*Ключові слова: гепатоцити; жовчовидільна функція; гранули «Полігербагастрин»; тетрахлорометановий гепатит; гепатопротекторна дія*

**THE EFFECT OF "POLIGERBAGASTRIN" GRANULES ON THE STATE OF THE BILIARY TRACT IN RATS UNDER CONDITIONS OF ACUTE TOXIC HEPATITIS**

**O.V.Gerush, L.V.Iakovlieva\***

*Bukovinian State Medical University, National University of Pharmacy\**

*Key words: hepatocytes; biliary function; "Poligerbagastrin" granules; carbon tetrachloride-induced hepatitis; hepatoprotective effect*

*In this work the results of studying the effect of "Poligerbagastrin" granules on the functional state of hepatocytes and the biliary tract of rats with acute carbon tetrachloride-induced liver injury are presented. The relevance of the work is stipulated by prevalence and incidence of sustainable growth of various hepatopathies of nonviral etiology caused by metabolic disorders, intake of ethanol, drugs and other toxic substances. This encourages to search for effective and safe drugs with the hepatotropic action. We have studied the original combined phytodrug – "Poligerbagastrin" granules containing plant powders from helichrysum flowers, corn stigmas, horsetail grass, knotweed grass, chestnut seeds, licorice root and wheat bran. According to the study it has been found a strong therapeutic efficiency of "Poligerbagastrin" granules in comparison with the classical drug "Silibor 35". The therapeutic effect of "Poligerbagastrin" granules is 1.1-1.3 times higher than in the reference drug "Silibor 35". The efficiency criteria of the therapeutic activity of the original phytodrug are normalization of the marker indexes of cytolysis (ALT), inflammation (Aph activity), recovery of the biliary tract function, improvement of the general animal's condition. In general, the hepatoprotective effect of "Poligerbagastrin" granules is due to the membrane-stabilizing, anticytolytic, anti-inflammatory, choleric and antilithogenic action of the complex of biologically active substances of the plant raw material. These results suggest that "Poligerbagastrin" granules are promising for further pharmacological study as an effective and safe hepatoprotective agent for treating acute liver injury.*

Ураження печінки посідають одне з провідних місць у структурі захворюваності населення розвинених країн. За даними ВООЗ кількість зареєстрованих випадків печінкової патології у 100 разів перевищує поширеність СНІДу. Тільки у країнах СНД щорічно реєструється від 500 тис. до 1 млн осіб з тим чи іншим захворюванням печінки [1, 3, 4, 5]. З них частка захворювань печінки невірусної етіології, які зумовлюються метаболічними порушеннями, прийомом етанолу, лікарських засобів та впливом на організм інших токсичних речовин, залишається не уточненою [11, 12]. Отже ефективна профілактика та лікування захво-

рювань печінки й натепер вважається однією з актуальних проблем сучасної медицини.

Серед лікарських засобів гепатотропної дії в окрему групу виділені гепатопротекторні препарати, дія яких спрямована на відновлення метаболізму гепатоцитів, підвищення стійкості до ушкоджуючих впливів екзогенних або ендогенних чинників, стимуляцію репаративних і регенераційних процесів в органі [4, 7, 9 10]. На сьогодні арсенал лікарських препаратів з гепатопротекторною дією, представлений на фармацевтичному ринку України, не цілком задовольняє потреби сучасної гепатології, що спонукає до пошуку нових високоефективних та

безпечних гепатопротекторів, зокрема, рослинного походження. Вченими НФаУ розроблений оригінальний комбінований фітопрепарат – гранули «Полігербагастрин», до складу якого були введені нативні порошки квіток цмину, кукурудзяних стовпчиків, трави хвоща, трави споришу, насіння гіркокаштану, коріння солодки і пшеничні висівки, що були розроблені доцентом кафедри заводської технології ліків НФаУ Спіридоновим С.В. Теоретичним підґрунтям запропонованого складу препарату стали результати літературного пошуку щодо гепатотропних властивостей біологічно активних речовини (БАР) обраних рослинних джерел.

Метою даної науково-дослідної роботи стало визначення впливу гранул «Полігербагастрин» на зовнішньосекреторну (жовчовидільну) функцію пе-

**О.В.Геруш** – канд. фармацевт. наук, доцент, завідувач кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці)

**Л.В.Яковлева** – доктор фармацевт. наук, професор, завідувач кафедри фармакоеконіміки Національного фармацевтичного університету (м. Харків)



Таблиця 1

**Вплив гранул «Полігербагастрин» та препарату порівняння «Силібор 35»  
на ензимологічні показники в умовах гострого ураження печінки  
тетрахлорометаном, n = 32**

Показник	Умови досліджу			
	негативний контроль	гострий тетрахлорометановий гепатит		
		позитивний контроль	гранули «Полігербагастрин», 900 мг/кг	таблетки «Силібор 35», 35 мг/кг
МКП, %	3,33 (2,63÷3,61)	4,48 (4÷5,12)*	3,68 (3,34÷4,08)**	3,30 (2,62÷3,9)**
АлАТ, ммоль/г · л	0,56±0,03	1,27±0,07*	0,58±0,02**	0,56±0,03**
АсАТ, ммоль/г · л	0,23±0,01	0,50±0,05*	0,28±0,02**	0,27±0,006**
ЛФ, мкмоль/с · л	1,05±0,07	2,90±0,32*	1,59±0,13**	1,99±0,14*/**/**

Примітки:

- 1) \* – відхилення показника вірогідне стосовно групи негативного контролю,  $p \leq 0,05$ ;
- 2) \*\* – відхилення показника вірогідне стосовно групи позитивного контролю,  $p \leq 0,05$ ;
- 3) \*\*\* – відхилення показника вірогідне стосовно гранул «Полігербагастрин»,  $p \leq 0,05$ ;
- 4) n=8 – кількість тварин у кожній групі.

чінки щурів в умовах гострого ураження тетрахлорометаном у порівнянні з відомим силімариновмісним гепатопротектором силібором (таблетки, 35 мг) виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», який є аналогом за дією.

### Матеріали та методи

У наших дослідженнях обрано модель гострого тетрахлорометанового гепатиту у щурів, при відтворенні якого реалізується потужний мембранотоксичний потенціал  $CCl_4$ , що призводить до розвитку цитолізу, набряку, запалення та порушення жовчовидільної функції печінки [2, 6, 8].

В експерименті на моделі гострого тетрахлорометанового гепатиту використали 32 білих статевозрілих безпородних щурів-самців масою 180-220 г, яких було розподілено на 4 групи по 8 особин у кожній: 1 – негативний контроль (НК); 2 – позитивний контроль (ПК) (контрольна патологія – нелікований гепатит); 3 – щури, яким вводили гранули «Полігербагастрин» у дозі 900 мг/кг; 4 – щури, яким вводили таблетки «Силібор 35» в дозі 35 мг/кг. Гострий тетрахлорометановий гепатит у щу-

рів викликали шляхом внутрішньошлункового введення 1 раз на добу 50% олійного розчину тетрахлорометану в дозі 0,4 мл/100 г маси тіла впродовж 4-х днів через 1-у годину після введення препаратів. Тваринам 3-ї та 4-ї груп внутрішньошлунково вводили новий і референтний препарати у вищезазначених дозах 1 раз на добу впродовж одного місяця до та на тлі введення гепатотоксину. Евтаназію тварин здійснювали на 5 добу експерименту декапітували та збирали кров. Для оцінки жовчовидільної функції печінки визначали швидкість секреції жовчі, вміст у жовчі жовчних кислот та холестеролу [2]. Для оцінки функціонального стану мембран гепатоцитів та ступеня запальної реакції визначали в сироватці крові рівень аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) та лужної фосфатази (ЛФ) і розраховували масовий коефіцієнт

печінки (МКП) [2]. Результати оброблені статистично згідно з сучасними вимогами [2] та надані в таблицях 1 та 2.

### Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів свідчить про виразне порушення функціонального стану гепатоцитів та жовчовидільної функції печінки у щурів групи ПК за умов гострого ураження печінки тетрахлорометаном (табл. 1, 2). Пошкодження мембран гепатоцитів супроводжувалось активацією цитолізу, розвитком запальної реакції та набряком печінки, що віддзеркалювалось достовірним зростанням відносно групи НК активності ферментів АлАТ та АсАТ в 2,3 та в 2,2 рази відповідно, ЛФ – у 2,8 рази та масового коефіцієнта печінки – у 1,3 рази (табл. 1). На тлі зазначеної картини змін зрушень зазнавала і жовчовидільна функція печінки щурів групи ПК, про що свідчить достовірне, відносно НК, зменшення швидкості секреції жовчі в 2,1 рази, вмісту в жовчі жовчних кислот у 1,6 рази та холестеролу – в 1,5 рази (табл. 2).

Введення оригінального комбінованого фітопрепарату гра-

Таблиця 2

**Вплив гранул «Полігербагастрин» та препарату порівняння «Силібор 35» на жовчовидільну функцію печінки тварин в умовах гострого ураження тетрахлорометаном, n = 32**

Показник	Умови досліджу			
	негативний контроль	гострий тетрахлорометановий гепатит		
		позитивний контроль	гранули «Полігербагастрин», 900 мг/кг	таблетки «Силібор 35», 35 мг/кг
Швидкість секреції жовчі, мг/хв/100 г	6,07±0,27	2,91±0,27*	5,88±0,24**	4,66±0,24**/***
Жовчні кислоти жовчі, мг %	803,27±38,61	509,58±11,11*	782,18±10,57**	722,05±50,40**
Холестерол жовчі, мг %	31,35±0,77	21,19±0,92*	29,11±1,81**	26,52±1,47**

Примітки:

- 1) \* – відхилення показника вірогідне стосовно групи негативного контролю,  $p \leq 0,05$ ;
- 2) \*\* – відхилення показника вірогідне стосовно групи позитивного контролю,  $p \leq 0,05$ ;
- 3) n=8 – кількість тварин у кожній групі.

нул «Полігербагастрин» в дозі 900 мг/кг та референтного – таблеток «Силібор 35» у дозі 35 мг/кг у профілактично-лікувальному режимі чинило позитивний вплив на функціональний стан гепатоцитів та жовчовидільну функцію щурів на тлі тетрахлорометанового гепатиту (табл. 1, 2).

За умов застосування гранул «Полігербагастрин» та таблеток «Силібор 35» відзначалась достовірно значуща відносно групи ПК регресія гіперферментемії АЛАТ (у 2,2 в обох випадках) та АсАТ (в 1,8 та 1,9 рази відповідно), досягаючи рівня групи НК. Відновлення активності ЛФ відбувалось менш динамічно, але достовірно відносно групи ПК: під впливом гранул «Полігербагастрин» – у 1,8 рази, а таблеток «Силібор 35» – у 1,5 рази. Визначено, що новий фітопрепарат має достовірну перевагу над референтним за ступенем відновлення активності ЛФ у 1,3 рази та за виразністю протизапальної дії (табл. 1). Про зменшення ексудативних проявів під впливом виучуваних препаратів та їх значущу протизапальну дію свідчить достовірно відносно групи ПК зни-

ження значень МКП в 1,2 рази та в 1,3 рази відповідно (табл. 1). Враховуючи розмаїття хімічного складу БАР, які входять до складу Полігербагастрину, та наведену сукупність позитивних зрушень, можна обговорювати наявність у оригінальної фітокомпозиції мембраностабілізуювальної, антицитолітичної та протизапальної дії.

Аналіз показників, наведених у табл. 2, показав більшу вираженість нормалізуючого впливу гранул «Полігербагастрин» на стан жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки щурів порівняно з силібором. Про це свідчить достовірне відносно ПК збільшення швидкості секреції жовчі у 2 рази (під впливом таблеток «Силібор 35» – в 1,6 рази), вмісту в жовчі жовчних кислот – у 1,5 та у 1,4 рази відповідно та холестеролу – у 1,4 і 1,2 рази відповідно. Визначене покращення екскреторної дієспроможності печінки досягається комплексним впливом БАР оригінальної фітокомпозиції: за рахунок мембраностабілізуювальної, антицитолітичної, протинабрякової та протизапальної дії нормалізується структурно-функціональ-

ний стан гепатоцитів, а отже, покращується інтенсивність жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки. Певний внесок в жовчогінну дію гранул «Полігербагастрин» вносять БАР квіток цмину та кукурудзяних стовпчиків, для яких холеретична активність є визначеною та добре відомою. Поряд з загальним стимулюючим впливом на процес жовчовиділення за умов гострого експериментального гепатиту гранули «Полігербагастрин» позбавлені літогенної дії, про що свідчить збалансоване зростання екскреції холатів (гіперхолатохолія) та холестеролу (гіперхолестеролхолія) у складі жовчі.

#### ВИСНОВКИ

1. В умовах гострого тетрахлорометанового гепатиту визначена лікувальна ефективність оригінального комбінованого фітопрепарату у формі гранул, критеріями якої виступають нормалізація маркерних показників цитолізу (АЛАТ), запалення (ЛФ) та відновлення жовчовидільної функції печінки. За більшістю вивчених показників в умовах аналогічних дослідів застосування гранул «Полі-

гербагастрин» виявилось ефективнішим, ніж застосування препарату порівняння таблеток «Силібор 35» в 1,1-1,3 рази.

2. Гепатозахисна дія гранул «Полігербагастрин» реалізується за рахунок мембраностабі-

лізувальної, антицитолітичної, протинабрякової, протизапальної, жовчогінної та антилітогенної дії БАР, які входять до складу рослинної сировини.

3. Оригінальна фітокомпозиція у формі гранул «Полігер-

багастрин» є перспективною для подальшого доклінічного та клінічного вивчення та впровадження в медичну практику для використання у комплексному лікуванні гострих токсичних уражень печінки.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Губская Е.Ю. // Ліки України. – 2012. – №5 (161). – С. 28-30.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. НАМН України О.В.Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
3. Попович В.П., Громовик Б.П., Сятиня В.А. Гепатопротекторний потенціал рослин: монографія. – К.: Інтерсервіс, 2012. – 188 с.
4. Харченко Н.В., Анохіна Г.А., Чекман С.І. та ін. // Здоров'я України. – 2013. – №1 (27). – С. 28-29.
5. Чернявський В.В., Сизенко А.К. // Здоров'я України. – 2013. – №17 (318). – С. 52-53.
6. Andrițoiu C.V., Andrițoiu V., Cuciureanu M. et al. // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2014. – Vol. 55 (3). – P. 835-847.
7. Arias I.M. // J. Clin. Investig. – 2012. – Vol. 122. – P. 2763-2764.
8. Christina A.J., Saraswathy G.R., Robert S.J. et al. // Phytomedicine. – 2006. – Vol. 13, №5. – P. 196-198.
9. El Kamary S.S., Shardell M.D., Abdel Hamid M. et al. // Phytomedicine. – 2009. – Vol. 16, №5. – P. 391-400.
10. Gharagozloo M., Moayedi B., Zakerinia M. et al. // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2009. – Vol. 23 (3). – P. 359-365.
11. Hofmann A.F. // Liver. – 2002. – Suppl. 2. – P. 14-19.
12. Schwenger K.J., Allard J.P. // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – P. 1712-1723.

#### ВПЛИВ ГРАНУЛ «ПОЛІГЕРБАГАСТРИН» НА СТАН ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ В УМОВАХ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

О.В.Геруш, Л.В.Яковлева\*

Буковинський державний медичний університет, Національний фармацевтичний університет\*

Ключові слова: гепатоцити; жовчовидільна функція; гранули «Полігербагастрин»; тетрахлорометановий гепатит; гепатопротекторна дія

Наведені результати вивчення впливу гранул «Полігербагастрин» на функціональний стан гепатоцитів та жовчовидільну функцію печінки білих щурів в умовах гострої інтоксикації тетрахлорометаном. Актуальність обраного напрямку досліджень обумовлюється поширеністю та стійким зростанням захворюваності на різноманітні гепатопатії, зокрема тих, що зумовлюються метаболічними порушеннями, прийомом етанолу, лікарських засобів та впливом на організм інших токсичних речовин. Це спонукає до пошуку ефективних та безпечних препаратів гепатотропної дії, спрямованої на відновлення функціональної активності гепатоцитів, підвищення їх стійкості до пошкоджуючих впливів. Об'єктом нашого дослідження обраний оригінальний комбінований фітопрепарат – гранули «Полігербагастрин», розроблений вченими НФаУ, до складу якого введено нативні порошки квіток цмину, кукурудзяних стовпчиків, трави хвоща, трави споришу, насіння гіркокаштану, коріння солодки і пшеничні висівки. За результатами проведеного експериментального дослідження можна зробити висновок, що за більшістю вивчених функціональних та біохімічних показників в умовах аналогічних дослідів застосування гранул «Полігербагастрин» виявилось ефективнішим, ніж застосування препарату порівняння таблеток «Силібор 35» в 1,1-1,3 рази. Критеріями лікувальної ефективності оригінального фітопрепарату виступають нормалізація маркерних показників цитолізу (активність АлАТ), запалення (активність ЛФ), відновлення жовчовидільної функції печінки, покращення загального стану тварин. Загалом, гепатозахисна дія гранул «Полігербагастрин» реалізується за рахунок мембраностабілізувальної, антицитолітичної, протинабрякової, протизапальної, жовчогінної та антилітогенної дії комплексу біологічно активних речовин, які входять до складу рослинної сировини. Отримані результати виступають експериментальним обґрунтуванням доцільності подальшого фармакологічного вивчення оригінальної фітокомпозиції у формі гранул «Полігербагастрин» як ефективного та безпечного гепатопротекторного засобу.

**ВЛИЯНИЕ ГРАНУЛ «ПОЛИГЕРБАГАСТРИН» НА СОСТОЯНИЕ ЖЕЛЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА****О.В.Геруш, Л.В.Яковлева\*****Буковинский государственный медицинский университет, Национальный фармацевтический университет\****Ключевые слова: гепатоциты; желчевыделительная функция; гранулы «Полигербагастрин»; тетрахлорметановый гепатит; гепатопротекторное действие*

Приведены результаты изучения влияния гранул «Полигербагастрин» на функциональное состояние гепатоцитов и желчевыделительной функции печени крыс в условиях острой интоксикации тетрахлорметаном. Актуальность выбранного направления исследований обусловлена распространенностью и устойчивым ростом заболеваемости различными гепатопатиями, в частности, обусловленными метаболическими нарушениями, приемом этанола, лекарственных средств и других токсичных веществ. Это побуждает к поиску эффективных и безопасных препаратов гепатотропного действия, направленного на восстановление функциональной активности гепатоцитов, повышение их устойчивости к повреждающим воздействиям. Объектом нашего исследования выбран оригинальный комбинированный фитопрепарат – гранулы «Полигербагастрин», разработанный учеными НФаУ, в состав которого включены порошки цветов бессмертника, кукурузных рылец, травы хвоща, травы спорыша, семян горькокаштана, корней солодки и пшеничные отруби. По результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что по большинству изученных функциональных и биохимических показателей в условиях аналогичных опытов использование гранул «Полигербагастрин» оказалось эффективнее, чем использование препарата сравнения таблеток «Силибор 35» в 1,1-1,3 раза. Критериями эффективности оригинального фитопрепарата выступают нормализация маркерных показателей цитолиза (активность АлАТ), воспаления (активность ЩФ), восстановление желчевыделительной функции печени, улучшение общего состояния животных. В целом гепатозащитное действие гранул «Полигербагастрин» реализуется за счет мембраностабилизирующего, антицитолитического, противоотечного, противовоспалительного, желчегонного и антилитогенного действия комплекса биологически активных веществ, входящих в состав растительного сырья. Полученные результаты выступают экспериментальным обоснованием целесообразности дальнейшего фармакологического изучения оригинальной фитокомпозиции в форме гранул «Полигербагастрин» в качестве эффективного и безопасного гепатопротекторного средства.

Адреса для листування:  
61146, м. Харків, вул. Блюхера, 4.  
Тел. (50) 574-69-31. E-mail: feknfau@ukr.net.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 13.01.2015 р.

UDC 615.276:616-002.1:616.24-005.98:616-003.214

## THE STUDY OF THE EFFECT OF SUBSTANCE L486-0021 ON THE COURSE OF THE EXPERIMENTAL PULMONARY EDEMA IN RATS

*G.L.Litvinenko, L.V.Iakovlieva, S.V.Vlasov, S.M.Kovalenko, V.P.Chernykh*

National University of Pharmacy

*Key words: novel non-steroidal anti-inflammatory drugs; acute inflammation; experimental pulmonary edema; biochemical indices*

*Development of novel drugs with the anti-inflammatory effect of the chemical origin is an up to date and strategic research area for modern medicinal science. This article represents the results of the experimental anti-inflammatory study of the substance with L486-0021 code using the model of the acute pulmonary edema induced by ammonium chloride toxicosis (the model where exudation dominates). Ammonium chloride irritates the walls of alveoli in the lungs, as the result, the acute hypoxia and acidosis increase permeability of the haemato-pleural barrier and finally results in the alveolar pulmonary edema. The study was performed using Wistar albino female rats weighing 180-200 g. The clinical monitoring included the visual assessment of the state of the animals and their survival value. The effectiveness of therapy was also monitored by biochemical indices (ceruleoplasmin, C-reactive protein, interleukin-1 $\beta$ ). The test compound administered in the dose of 10 mg/kg showed the high anti-edemic effect; it also increased the survival of animals and decreased the values of the main indices of acute inflammation. The level of C-reactive protein was decreased by 4 times and interleukin-1 $\beta$  by 2.6 times in relation to the intact control group; as to the value of the therapeutic action substance L486-0021 showed 1.8 times higher effect than the reference drug Xefocam. The substance with L486-0021 code is promising for further study as a potent novel domestic non-steroidal anti-inflammatory drug.*

Regulation of the inflammatory process, which is one of the main components of different etiology diseases, is an important problem for general pathology and clinical medicine. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used for correction of the inflammation. There are about 20 medicinal substances and a great scope of modern non-steroidal anti-inflammatory medicines, however, the problem of highly effective novel anti-inflammatory drugs development is of the great importance.

The main mechanism of action of the most of NSAIDs is inhibition of pro-inflammatory cytokine signals, which stimulate the microvessels of the endothelial tissue in the lungs, stomach, kidney and mucous membranes of the other organs. The numerous information published about the clinical and experimental studies of Xefocam, a drug from Lornoxicam group [14], which has the complex mechanism of action based on prostaglandin

suppression as the result of COX isoenzyme inhibition, attracted us to use this substance for our experiments. Its short half-elimination time (4 hours regardless of the drug concentration) makes side effects less significant, because during the period between drug administration the renewal of physiological levels of prostaglandins required for protection of the gastric mucosa from the damage takes its place. Xefocam is recommended for treatment of extreme and chronic inflammatory states and associated pathological processes and pain [10].

The previous study showed that substance L486-0021 revealed the typical activity for non-steroidal anti-inflammatory drugs (anti-inflammatory and analgesic activity [7]; moderate alterative and antiproliferative action) and no gastro- and hepatotoxicity [8, 9]. Therefore, it was reasonable to evaluate its effect on the course of the experimental acute pulmonary edema in comparison with the drug Xefocam.

The aim of our work was to study the antiexudative activity of the most promising substance L486-0021 using the model of the acute pulmonary edema induced by ammonium chloride (NH<sub>4</sub>Cl) toxicosis.

### Materials and Methods

The model of the acute pulmonary edema induced by abdominal injection of 6% solution of ammonium chloride (NH<sub>4</sub>Cl) in the dose of 400 mg per kg [12] was used.

All experiments were carried out according to the national "General Ethical Principles and Guidelines for Experiments on Animals" (Ukraine, 2001), which are consistent with the provisions of "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1985). The antiexudative activity was estimated using the model of haemato-pleural barrier permeability dysfunction induced by the pulmonary edema of the toxic origin. After experimental abdominal injection of ammonium chloride, the chemical agent is easily absorbed from the peritoneal cavity and further

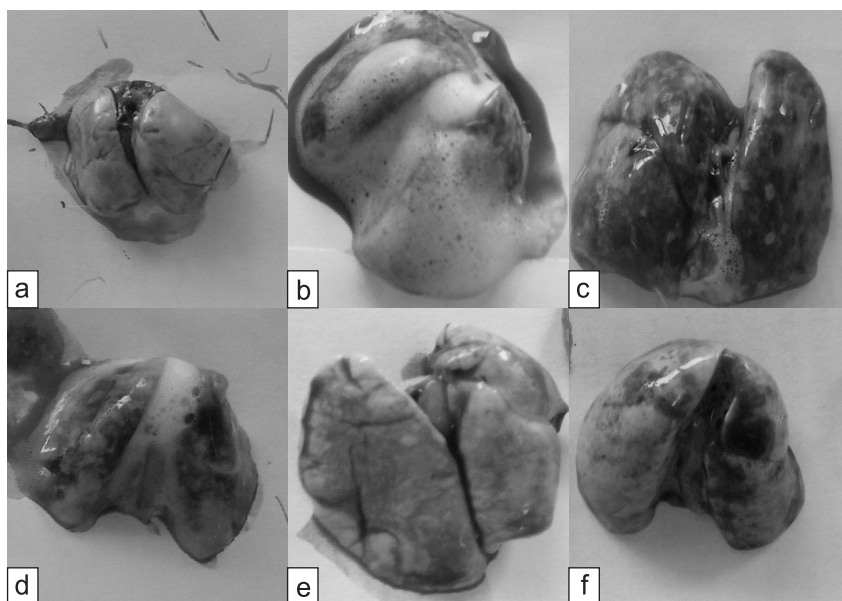


Fig. Acute pulmonary edema induced by ammonium chloride toxicosis: (a) – intact control; (b, c) – positive control; (d) – substance L486-0021 in the dose of dose 1 mg/kg; (e) – substance L486-0021 in the dose of 10 mg/kg; (f) – RD Xefocam in the dose of 3.6 mg/kg

transformed in the liver to urea and hydrochloric acid, which decreases the basicity level of blood and develops acidosis. The distinctive component of this model is the lung hyperammonemia as the result of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  induced toxicosis. Hyperammonemia increases permeability of the haemato-pleural barrier and results in the alveolar pulmonary edema (the model where exudation dominates) [11].

The study was performed using mature Wistar albino female rats weighing 180-200 g; there were 5 groups of 7 rats in each group: the 1<sup>st</sup> group was the intact control group (IC); the 2<sup>nd</sup> group was the positive control group (PC) treated with water in the dose of 1 ml per 100 g on the background of pathology; substance L486-0021 in the dose of 1 mg per 1 kg was given to the animals of the 3<sup>rd</sup> group

(the dose was equal to  $\text{ED}_{50}$  calculated according to the screening results); the 4<sup>th</sup> group was treated with substance L486-0021 in the dose of 10 mg per 1 kg (the maximum effective dose showed high effectiveness for the model of chronic pathology – experimental adjuvant arthritis); the 5<sup>th</sup> group was treated with the reference drug (RD) Xefocam in the dose of 3.6 mg per 1 kg. The dose of the reference drug was calculated from the human daily dose considering a specific sensitivity factor according to Yu.R.Rybolovlev's method [5]. The substance studied was administered orally 1 hour before the injection of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The rats, which remained alive were decapitated after the second hour of the experimental pathology. The values of the antiexudative activity for L486-0021 and RD were estimated by the animals survival and decrease of the pulmonary edema coefficient (PEC). Kruskal-Wallis one-way analysis of variance and Mann-Whitney test were used for statistical analysis of the experimental results obtained [3].

### Results and Discussion

The results of the research of the antiexudative effect of the substance tested and RD are given in Table 1 and Fig., the biochemical indices of the lung tissue homogenate are presented in Table 2.

The results of the experimental study have shown that the injection of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  to the experimental rats resulted in progression of the acute pulmonary edema. About 60% of the animals treated with substance L486-0021 in the dose of 10 mg/kg were in the satisfactory state till the end of the experiment (for 2 hours), and the activity of the drug was up to 70.1%, which appeared to be 1.8 times higher than the effect of the reference drug Xefocam (Table 1). In the rats of all groups thoracic cavities were opened, the lungs were taken out, examined and weighed (Fig.). Substance L486-0021 in the dose of 10 mg/kg recupera-

Table 1

#### The antiexudative effect of substance L486-0021 and the reference drug Xefocam in the experimental pulmonary edema model in rats, n = 35, M±m

Group of animals	Dose, mg/kg	Pulmonary edema coefficient	Antiexudative activity, %	Animal survival, %
Intact control	-	0.64 ± 0.01	-	100%
Positive control	dist. water	1.30 ± 0.22*	-	0%
L486-0021	1.0	1.09 ± 0.05*	32.1 (16; 39)***	0%
L486-0021	10.0	0.84 ± 0.03**	70.1 (59; 79)	60%
Xefocam	3.6	1.04 ± 0.06*	39.7 (16; 61)***	20%

#### Notes:

- 1) n=7 – the number of animals in the group;
- 2) \* – statistically significant differences in relation to the intact control, Newman-Keuls test,  $p < 0.05$ ;
- 3) \*\* – statistically significant differences in relation to the positive control, Newman-Keuls test,  $p < 0.05$ ;
- 4) \*\*\* – statistically significant differences in relation to substance L486-0021 in the dose of 10 mg/kg, Mann-Whitney test,  $p \leq 0.05$ .

Table 2

**The effect of substance L486-0021 and the reference drug Xefocam on the biochemical indices of the blood serum and lungs homogenate in the experimental acute pulmonary edema model in rats, n = 35, S<sub>x</sub>**

Indices	Experimental groups				
	Intact control	Positive control	L486-0021 1 mg/kg	L486-0021 10 mg/kg	Xefocam
Blood serum					
Ceruloplasmin, g/l	0.092±0.01	0.163±0.01*	0.112±0.01**	0.109±0.01**	0.108±0.01**
CRP, mg/l	1.92 ± 0.07	7.14 ± 0.37*	4.14±0.23*/**	1.8±0.10**	3.2±0.37*/**
IL-1β, pg/ml	10.4±1.09	36.1±2.93*	27.7±2.43*/**	13.8±1.67**	17.4±1.62*/**
Lungs homogenate					
RG, μmole/g	2.54±0.12	1.95±0.06*	1.97±0.05*	2.12±0.12*	2.31±0.15**
TBA, μmole/g	39.4±3.8	56.4±5.2*	45.9±4.6**	40.5±4.2**	42.3±2.6**

## Notes:

1) n=7 – the number of animals in the group;

2) \* – statistically significant differences in relation to the intact control animals, Newman-Keuls test, p<0.05;

3) \*\* – statistically significant differences in relation to the positive control animals, Newman-Keuls test, p<0.05.

ted the state of lungs to the level of IC.

Criteria of acute inflammation development are not only general symptoms of the pathological process (acute respiratory failure), but also the series of biochemical indices. For instance, about 30 blood proteins, which are called the “acute-phase proteins” participate in the progress of the acute inflammatory process. The most important among them are ceruleoplasmin (CP), C-reactive protein (CRP), interleukin-1β (IL-1β). Ceruleoplasmin is a copper containing α<sub>2</sub>-glycoprotein, which is synthesized by hepatocytes and epitheliocytes of the lungs, it has the antioxidant activity (it is the enzyme ferroxidase), which prevents oxidation of membrane lipids [2]. C-reactive protein is synthesized predominantly in hepatocytes, its concentration in the blood characterizes the severity and the stage of the pathological process [13]. Interleukin-1β is a multifunctional cytokine, which regulates inflammatory and immune processes, activates neutrophils, T- and B-lymphocytes, stimulates the synthesis of acute-phase proteins and prostaglandins [6].

The research results showed that in the blood serum of the ani-

mals of the control pathology group the statically significant increase of the concentration all of the inflammation markers in relation to IC was observed. The treatment of animals with substance L486-0021 in the dose of 10 mg/kg for CRP decreased the concentration of CRP and IL-1β (by 4 and 2.6 times, respectively) comparatively with the level for the intact control group. It indicates the higher effectiveness of this dose compared to the dose of 1.0 mg/kg. The influence of the RD Xefocam considerably decreased the values of all of the similar markers in relation to the group of the control pathology: CP by 1.5 times, CRP by 2.2 times and IL-1β by 2.1 times; but the effect of RD appeared to be less than the effect of substance L486-0021 in the dose of 10 mg/kg by 1.2 for IL-1β and by 1.7 times.

The few sources reported about the role of lipid peroxidation during the pulmonary edema propose contradictory information; most of the authors consider initiation of lipid peroxidation and the antioxidant system failure as one of the most important mechanism of edema progression in lungs, the others think that inhibition of lipid peroxidation in the lungs in the ede-

matous factors action may contribute the increase of the pulmonary edema [1].

The data obtained evidently indicates that in the course of the acute pulmonary edema the evidences of lipid peroxidation progress were statistically obvious although their level was low: the concentration of TBA reactive products in the lung tissue grew by 1.4 comparatively with the values of the IC group animals. The progress of the pathological process was accompanied with decrease of the reduced glutathione (RG) level in the lung tissue by 1.3 times. It is reported [4] that the lung tissue is highly stable against accumulation of the lipid peroxidation products in hypoxia. It has been also confirmed in our experiments by relatively low values of RG and TBA-reactive products in the lung tissue in the alveolar pulmonary edema in rats.

## CONCLUSIONS

1. The results of the research have shown that substance L486-0021 in the dose of 10 mg/kg on the model of the acute pulmonary edema induced by ammonium chloride toxicosis exhibited the antiexsudative activity up to 70.1%, recuperated the state of the lungs almost to the IC level exceeding

the effect of the reference drug Xefocam.

2. The treatment of animals with substance L486-0021 in the dose of 10 mg/kg evidently decreased the level of CRP by 4 times and IL-1 $\beta$  by 2.6 times comparatively with the level for the intact control group; as to the value of the

therapeutic action substance L486-0021 showed 1.8 times higher effect than the reference drug Xefocam.

3. It has been found that in the course of the acute toxic pulmonary edema substance L486-0021 in the dose of 10 mg/kg and the reference drug Xefocam decrease

the concentration of lipid peroxidation products to the IC level, and it confirms the membrane stabilizing action of this substance.

4. The substance with L486-0021 code is promising for further study as a potent novel domestic non-steroidal anti-inflammatory drug.

#### REFERENCES

1. Бурбелло А.Т., Шабров А.В., Денисенко П.П. *Современные лекарственные средства: Клинико-фармакологический справочник практического врача.* – С.Пб.: Нева; М.: Олма-Пресс, 2002. – 799 с.
2. Ким Л.Б., Калмыкова Е.Ю. // *Клин. лабораторная диагностика.* – 2006. – №5. – С. 13-18.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.* – К.: Морион, 2001. – 408 с.
4. Могильницкая Л.В., Фан А., Баранова Н.Ю., Шугалей В.С. // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* – 1992. – №5. – С. 497-498.
5. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. // *Доклады АН СССР* – 1979. – Т. 247, №6. – С. 1513-1516.
6. Симбирцев А.С., Пигарева Н.В., Конусова В.Г. // *Вестник РАМН.* – 1993. – №2. – С. 18-22.
7. Яковлева Л.В., Литвиненко Г.Л., Шаповал О.М., Федосов А.І. // *Медицина И...* – 2009. – №1 (23). – С. 78-83.
8. Яковлева Л.В., Литвиненко Г.Л. // *Клінічна фармація.* – 2010. – Т. 14, №1. – С. 55-57.
9. Яковлева Л.В., Литвиненко Г.Л., Лар'яновська Ю.Б. // *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація.* – 2011. – №3-4. – С. 71-76.
10. Akcali G.E., Iskender A., Demiraran Y. et al. // *J. Endourol.* – 2010, Apr. – 24 (4). – P. 615-620.
11. *Ammonia (Environmental Health Criteria 54).* – Geneva: World Health Organization, 1986. – 210 p.
12. Gibaldi M. *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics.* – Philadelphia: Lea & Febiger, 1991.
13. Monteiro C.M. // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2010. – Vol. 43, №3. – P. 297-302.
14. Prasad Byrav D.S., Medhi B., Prakash A. et al. // *I. J. PMR.* – 2009. – Vol. 20 (1). – P. 27-31.

#### ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ РЕЧОВИНИ L486-0021 НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НАБРЯКУ ЛЕГЕНІВ У ЩУРІВ

Г.Л.Литвиненко, Л.В.Яковлева, С.В.Власов, С.М.Коваленко, В.П.Черних

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: нові нестероїдні протизапальні речовини; гостре запалення; експериментальний набряк легенів; біохімічні показники

Пошук нових препаратів серед субстанцій хімічного походження з протизапальним ефектом є актуальним і одним з пріоритетних напрямків сучасної медицини. Представлені матеріали експериментального вивчення протизапальної дії речовини під шифром L486-0021 на моделі гострого токсичного альвеолярного набряку легенів у щурів в умовах інтоксикації амонієм хлориду (модель із перевагою ексудації). В легенях амонію хлорид подразнює мембрани альвеол, внаслідок чого розвивається виражена гіпоксія і ацидоз, які, у свою чергу, збільшують проникність гематоплеврального бар'єру, що в кінцевому результаті призводить до розвитку альвеолярного набряку легенів. Дослідження проводили на самцях щурів лінії Wistar з масою тіла 180-200 г. Клінічні спостереження включали візуальну оцінку стану тварин та їх виживаність. З метою оцінки ефективності лікування було проведено дослідження ряду біохімічних показників, що є детермінантами гострого запалення (церулоплазмін, С-реактивний білок, інтерлейкін-1 $\beta$ ). Досліджувана речовина під шифром L486-0021 у дозі 10 мг/кг проявила виразну протинабрякову дію, сприяла виживанню тварин та зниженню рівня основних показників гострого запалення: С-реактивного білка у 4 рази та інтерлейкіну-1 $\beta$  – у 2,6 рази відносно тварин інтактного контролю та за виразністю цієї дії суттєво перевищила препарат порівняння «Ксефокам» у 1,8 рази. Речовина під шифром L486-0021 є перспективною для подальшого вивчення з метою створення нового вітчизняного нестероїдного протизапального препарату.

#### ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВЕЩЕСТВА L486-0021 НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОТЕКА ЛЕГКИХ У КРЫС

А.Л.Литвиненко, Л.В.Яковлева, С.В.Власов, С.Н.Коваленко, В.П.Черных

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: новые нестероидные противовоспалительные вещества; острое воспаление; экспериментальный отек легких; биохимические показатели

Поиск новых препаратов среди субстанций химического происхождения с противовоспалительным эффектом является актуальным и одним из приоритетных направлений современной медицины. Представлены мате-



*риалы экспериментального изучения противовоспалительного действия вещества под шифром L486-0021 на модели острого токсического альвеолярного отека легких у крыс в условиях интоксикации аммонием хлорида (модель с преимуществом экссудации). В легких аммония хлорид раздражает мембраны альвеол, вследствие чего развивается выраженная гипоксия и ацидоз, которые, в свою очередь, увеличивают проницаемость гематолегвального барьера, что в конечном итоге приводит к развитию альвеолярного отека легких. Исследования проводили на крысах самцах линии Wistar с массой тела 180-200 г. Клинические наблюдения включали визуальную оценку состояния животных и их выживаемость. С целью оценки эффективности лечения был проведен ряд биохимических показателей (церулоплазмин, С-реактивный белок, интерлейкин-1 $\beta$ ). Исследуемое вещество под шифром L486-0021 в дозе 10 мг/кг проявляло выраженное антиэкссудативное действие, способствовало выживанию животных и снижению уровня основных показателей острого воспаления: С-реактивного белка в 4 раза и интерлейкина-1 $\beta$  – в 2,6 раза относительно животных интактного контроля и по выраженности этого действия существенно превосходило препарат сравнения «Ксефокам» в 1,8 раза. Вещество под шифром L486-0021 является перспективным для дальнейшего изучения с целью создания нового отечественного нестероидного противовоспалительного препарата.*

Address for correspondence:

53, Pushkinska str., Kharkiv, 61002, Ukraine.

Tel. (57) 706-23-46. E-mail: moxova.79@mail.ru; cndlnfau@mail.ru.

National University of Pharmacy

Received in 17.09.2014

UDC 615.331:615.37

## THE IMMUNOMODULATORY EFFECT OF *ASPERULA ODORATA* L. AND *ASPERULA HUMIFUSA* M. BIEB. BESSER DRY EXTRACTS

**N.V.Kashpur, N.S.Yurchenko\*, T.V.Ilyina\*, A.M.Kovalyova\*, O.V.Goryacha\*, M.V.Smilyanska, S.D.Peremot**

State Institution "Institute of Microbiology and Immunology named after I. I. Mechnikov, National Academy of Medical Sciences of Ukraine  
National University of Pharmacy\*

*Key words: Asperula odorata; Asperula humifusa; phagocytic index; phagocytic number*

*The research presents results of in vitro studies of the effect of dry extracts of Asperula odorata and Asperula humifusa on the functional activity of macrophages and their hematogenous precursors. It has been found that the extracts studied reveal a dose-dependent stimulatory effect on the transformation and phagocytic activities of macrophages and their mononuclear precursors. The Asperula humifusa dry extract exhibits a more expressed immunomodulatory effect in the dose range from 5 to 100 µg/ml. When using the extracts studied in the dose of 100 µg/ml the maximal stimulation of the functional activity of immune competent cells has been observed. Therefore, the extract of Asperula odorata increases the transformation activity of mononuclear cells by 57%, the phagocytic index is 46% and the phagocytic number is 54% compared to the control. The extract of Asperula humifusa increases the transformation activity by 64%, the phagocytic index is 44% and the phagocytic number is 56%. The research results confirm opportunities of using the given dry extracts with the purpose of immunopathological states correction.*

Due to deterioration of the environment and living conditions of the population in recent years there is a noticeable negative impact of a variety of factors on human health, and the body's adaptive systems in particular. This leads to decrease in the functional activity of immune competent cells of the system of mononuclear phagocytes, T- and B-lymphocytes; and it causes the change in the body's immunological reactivity and development of secondary immunodeficiency [4]. The problem of searching medicines with a positive immunomodulatory effect is important today [9, 12].

Immunomodulatory drugs of the plant origin are of particular interest. They are known not only to enhance the body's adaptive capacity, but also to restore its functional competence disrupted by regular maladies. Herbal immunostimulants act physiologically, do not accumulate, have a significant difference between therapeutic and

toxic doses [1, 15]. Thanks to combination of active components plants are able to provide a multi-faceted effect on the body (immunostimulating, anti-inflammatory, antimicrobial, antiviral, antitoxic, etc.) [2, 3, 8, 10, 14]. This creates the conditions for a complex and multifunctional impact of therapeutic and preventive purposes both on the affected organ and the whole body.

Detoxification reactions in the body require a large amount of vitamins and minerals that are insufficient in a daily diet. Constant stress exhausts their reserves. An important feature of medicinal plants is that they contain vitamins and minerals in a chelated form, which is available to be digested, and therefore, the use of herbal remedies for treatment and rehabilitation is more attractive.

The aim of the research was to study the immunomodulatory effect of dry extracts of sweet woodruff – *Asperula odorata* L. and spreading bedstraw – *Asperula hu-*

*mifusa* M. Bieb. Besser on the transformation and functional activity of macrophages and their hematogenous precursors.

### Materials and Methods

The objects of the study were dry extracts of *Asperula odorata* and *Asperula humifusa* obtained by extraction of the exhausted herbal material with heated water remaining after sequential obtaining from the corresponding raw material of lipophilic and phenolic complexes.

The immunomodulatory effect was studied *in vitro* in the reaction of macrophage transformation of mononuclear cells of the peripheral blood [5, 7, 11, 13].

Primary cultures of immune competent cells from blood donors were treated with heparin and obtained by sedimentation at 4-8°C. Blood mononuclear cells were cultured in the nutrient medium 199 with 10% fetal serum. Sodium salt of benzyl penicillin in the concentration of 100 IU/cm, streptomycin and amphotericin B were added to the nutrient medium.

Dry extracts were applied to primary cultures of immune competent cells in the doses of 5 µg/ml, 50 µg/ml and 100 µg/ml, and in-

**N.V.Kashpur** – senior researcher of the Immunorehabilitation laboratory at the State Institution "Institute of Microbiology and Immunology named after I.I.Mechnikov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv)

**N.S.Yurchenko** – post-graduate student of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy (Kharkiv)

**The effect of dry extracts of *Asperula odorata* and *Asperula humifusa* on indexes of macrophage transformation and the phagocytic activity of macrophages and their hematogenic precursors**

Dry extract	Concentration, µg/ml	IMTM, %	Phagocytic index, %	Phagocytic number
<i>Asperula odorata</i>	5	45.0±4.3	56.6±2.6	10.3±0.6
	50	46.6±3.4	59.4±3.3	10.8±1.1*
	100	51.2±2.4*	67.7±2.6*	11.7±1.1*
<i>Asperula humifusa</i>	5	45.6±3.3	54.8±2.3	10.9±1.2
	50	48.2±2.2	61.3±2.4*	11.3±0.8*
	100	53.5±4.3*	66.8±3.4*	11.8±1.2*
Control	-	32.6±3.4	46.4±2.8	7.6±0.6

Note. \* – P < 0.05 compared to the intact control.

cubated at 37°C for 23 hours. To assess the phagocytic activity of macrophages and their precursors in 23 hours of cultivation the reference strain of *Staphylococcus aureus*-209P inactivated by heating was introduced into the culture.

The immunomodulatory effect of dry extracts on immune competent cells was assessed according to the following criteria:

- IMTM – index of macrophage transformation of mononuclear cells;
- phagocytic index (FI);
- phagocytic number.

The control included the setting of the reaction of macrophage transformation of the peripheral blood mononuclear cells without addition of the extracts studied. The indexes obtained were processed statistically using the "Microsoft Excel" software [6].

### Results and Discussion

No difference in the mechanism of action of dry extracts of *Asperula odorata* and *Asperula humifusa* on immune competent cells in the peripheral blood was observed (Table).

Dry extracts greatly stimulate the transformation and phagocytic activity of mononuclear cells in the peripheral blood.

Introduction of sweet woodruff's extract to the primary cultures of immune competent cells in the dose of 5 µg/ml caused the increase in transformation activity of peripheral blood mononuclear cells by 38%, the phagocytic index – by 22%, the phagocytic number – by 35% compared to the intact control. The dry extract of spreading bedstraw used in the same dose increased the transformation activity of mononuclear cells by 40%, the phagocytic index – by 18% and the phagocytic number – by 43%.

Increasing the dose of dry extracts to 50 µg/ml resulted in a pronounced stimulation of the transformation and phagocytic activity of macrophages and their precursors. Thus, the extract of *Asperula odorata* increased the transformation activity of mononuclear cells by 43%, the phagocytic index – by 28%, the phagocytic number – by 42% compared to the intact control. Using the dry extract of *Asperula humifusa* IMTM increased by 48%, the phagocytic index – by 32%, the phagocytic number – by 49%.

When using the extracts studied in the dose of 100 µg/ml the maximal stimulation of the func-

Table

tional activity of immune competent cells was observed. Thus, the extract of *Asperula odorata* increased the transformation activity of mononuclear cells by 57%, the phagocytic index – by 46% and the phagocytic number – by 54% compared to the control. The extract of *Asperula humifusa* increased the transformation activity in 64%, the phagocytic index – by 44% and the phagocytic number – by 56%.

Therefore, it has been found that the extracts studied show a dose-dependent stimulatory effect on the transformation and phagocytic activity of macrophages and their mononuclear precursors.

The comparative evaluation of the activity of dry extracts of *Asperula odorata* and *Asperula humifusa* has shown that the extract of *Asperula humifusa* possesses a more expressed immunomodulatory effect in the dose range from 5 to 100 µg/ml.

Indirect data were obtained indicating the absence of toxicity of the extracts under research in relation to mononuclear macrophages and their precursors in the dose range of 5-100 µg/ml, confirming our findings while studying their toxicity.

The data concerning the positive immunomodulatory activity of dry extracts of *Asperula odorata* and *Asperula humifusa* obtained confirm the advisability of further research in finding new ways and principles of correction of immunodeficiency.

### CONCLUSIONS

Dry extracts of *Asperula odorata* and *Asperula humifusa* have a pronounced stimulatory effect on the transformation activity of immune competent blood cells and increase their functional characteristics. It has been found that *Asperula humifusa* dry extract in the dose range from 5 to 100 µg/ml possesses a more expressed immunomodulatory effect.

### REFERENCES

1. Барнаулов О.Д. Фитотерапия больных бронхолегочными заболеваниями. – С.Пб.: Изд-во Н-Л, 2008. – 304 с.
2. Гарник Т.П., Фролов В.М., Пересадин Н.А. // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11, №5. – С. 50-56.

3. Гарник Т.П., Фролов В.М., Пересадин Н.А. // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11. №6. – С. 53-57.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – 2-е изд. – М.: МИА, 2006. – С. 193-202.
5. Киселева Е.П., Цвейбах А.С., Гольдман Е.И., Пигарева Н.В. // Иммунол. – 1985. – №1. – С. 76-78.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
7. Никитин В.М. Справочник методов иммунологии. – Кишинев: Штиинца, 1982. – 304 с.
8. Пат. №50189 Україна. МПК А 61 К 36/185, А 61 Р 31/00, А 61 Р 37/00 Лікувально-профілактичний засіб з імуномодельюючою дією, активний у відношенні вірусу грипу / М.В.Іщенко, М.Л.Сятиня. – Заявка № u200913076. Заявл.: 15.12.2009. Опубл.: 25.05.2010. – Бюл. №10.
9. Столяров И.Д. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике. – С.Пб.: Сотис, 2003. – 176 с.
10. Фролов В.М., Кузнецова Л.В., Пересадин М.О., Соцька Я.А. // Укр. мед. часопис. – 2008. – №5 (67). – С. 119-124.
11. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Пшеничный И.Я. // Лаборат. дело. – 1990. – №9. – С. 27-29.
12. Alamgir M., Uddin S.J. // Ethnomedicine: A Source of Complementary Therapeutics. – 2010. – №4. – P. 227-244.
13. Kvatchoff V.G. Application de subculture de leycocytes en test-systeme devaluation immunomodule de vims in vitro // Abstracts of IV International Congress Cell Biology. – Montreal (Canada). – 1988. – P. 205.
14. Patil V.V., Bhangale S.C. // Intern. J. of Pharmacy and Pharmac. Sci. – 2010. – №2 (4). – P. 97-99.
15. Salem M.L. // Intern. Immunopharmacol. – 2005. – №5. – P. 1749-1770.

**ІМУНОМОДУЛЮЮЧА ДІЯ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ASPERULA ODORATA L. ТА ASPERULA HUMIFUSA M. ВІЕВ. BESSER**  
**Н.В.Кашпур, Н.С.Юрченко\*, Т.В.Льїна\*, А.М.Ковальова\*, О.В.Горяча\*, М.В.Смїлянська, С.Д.Перемот**  
**ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова НАМН України», Національний фармацевтичний університет\***

Ключові слова: *Asperula odorata*; *Asperula humifusa*; фагоцитарний індекс; фагоцитарне число

Наведені результати вивчення *in vitro* впливу сухих екстрактів *Asperula odorata* та *Asperula humifusa* на функціональну активність макрофагів і їх гематогенних попередників. Встановлено, що досліджені екстракти виявляють дозозалежну стимулюючу дію на трансформаційну та фагоцитарну активність макрофагів і їх мононуклеарних попередників. Більш виражену імуномодулюючу дію має сухий екстракт *Asperula humifusa* в дозовому діапазоні концентрацій від 5 до 100 мкг/мл. При використанні досліджуваних екстрактів у дозі 100 мкг/мл відзначається максимальна стимуляція функціональної активності імунокомпетентних клітин: екстракт *Asperula odorata* збільшує трансформаційну активність мононуклеарів на 57%, фагоцитарний індекс – на 46% і фагоцитарне число – на 54% у порівнянні з контролем; екстракт *Asperula humifusa* підвищує трансформаційну активність на 64%, фагоцитарний індекс – на 44%, а фагоцитарне число – на 56%. Результати досліджень підтверджують перспективу використання сухих екстрактів видів маренки з метою корекції імунопатологічних станів.

**ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ ASPERULA ODORATA L. И ASPERULA HUMIFUSA M. ВІЕВ. BESSER**

**Н.В.Кашпур, Н.С.Юрченко\*, Т.В.Ильина\*, А.М.Ковалева\*, О.В.Горячая\*, М.В.Смелянская, С.Д.Перемот**  
**ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова НАМН Украины», Национальный фармацевтический университет\***

Ключевые слова: *Asperula odorata*; *Asperula humifusa*; фагоцитарный индекс; фагоцитарное число

Приведены результаты изучения *in vitro* влияния сухих экстрактов *Asperula odorata* и *Asperula humifusa* на функциональную активность макрофагов и их гематогенных предшественников. Установлено, что исследованные экстракты проявляют дозозависимое стимулирующее действие на трансформационную и фагоцитарную активность макрофагов и их мононуклеарных предшественников. Более выраженное иммуномодулирующее действие имеет сухой экстракт *Asperula humifusa* в дозовом диапазоне концентраций от 5 до 100 мкг/мл. При использовании исследуемых экстрактов в дозе 100 мкг/мл отмечается максимальная стимуляция функциональной активности иммунокомпетентных клеток: экстракт *Asperula odorata* увеличивает трансформационную активность мононуклеаров на 57%, фагоцитарный индекс – на 46% и фагоцитарное число – на 54% в сравнении с контролем; экстракт *Asperula humifusa* повышает трансформационную активность на 64%, фагоцитарный индекс – на 44%, а фагоцитарное число – на 56%. Результаты исследований подтверждают перспективу использования сухих экстрактов видов ясенников с целью коррекции иммунопатологических состояний.

Address for correspondence:

4, Blyukher str., Kharkov, 61168, Ukraine.

Tel. (572) 67-92-08. E-mail: n-yurchenko88@ukr.net.

National University of Pharmacy

Received in 25.09.2014

УДК 616.12-008.318-06:612.013.7

## ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ В УМОВАХ ГОСТРОЇ РЕГІОНАРНОЇ ІШЕМІЇ МІОКАРДА

**С.І.Крижна, М.Є.Березнякова, О.М.Литвинова, Г.П.Фоміна, Л.В.Карабут, Ю.Н.Авідзба**

Національний фармацевтичний університет

**DYNAMICS OF THE ACTIVITY OF LIPID PEROXIDATION UNDER CONDITIONS OF ACUTE REGIONAL MYOCARDIAL ISCHEMIA**

**S.I.Kryzhna, M.E.Berezyakova, O.M.Litvinova, G.P.Fomina, L.V.Karabut, Yu.N.Avidzba**

*National University of Pharmacy*

*Key words: quinoline ethanamide; lipids; membranes; peroxidation*

*The effect of quinoline ethanamide on the activity of lipid peroxidation has been investigated in acute regional ischemia of the heart muscle. It has been shown that the antioxidant effect of quinoline ethanamide is implemented as a result of reduction in the content of primary molecular products of lipid peroxidation in tissues and blood. The results of the biochemical study have been confirmed by submicroscopic examination of the myocardium paying attention to the ultrastructure of the cardiomyocyte nucleus, sarcoplasm, the presence of mitochondria in the juxtannuclear area, borders of the "insert disc" between sarcomeres, etc. After introduction of quinoline ethanamide in animals the number of mitochondria significantly increased, borders of "insert discs" between sarcomeres slightly "expanded", a lot of different organelles appeared in the sarcoplasm. Restoration of the myocardiocyte ultrastructure has been confirmed by the changes revealed appearing due to hypoxia and in the presence of the antioxidant action of both tocopheryl acetate and quinoline ethanamide. Data concerning the content of conjugated dienes and trienes in the myocardium and the blood serum of animals show that vitamin E and quinoline ethanamide significantly inhibited generation of both the primary and secondary products of free-radical oxidation. Unidirectionality of shifts in the myocardium and the blood serum is also notable. The results of studying the content of Schiff bases have shown that Vitamin E and quinoline ethanamide inhibited generation of such bases both in the myocardium and the blood serum. When comparing the drugs' activity, it has been found that quinoline ethanamide to a greater degree prevented accumulation of peroxidation products.*

Інтерес до використання хінолін-карбонових кислот та їх похідних для створення лікарських засобів обумовлений важливою роллю їх метаболітів у мітохондріальних енергетичних процесах і високою ефективністю при різних патологічних станах, які супроводжуються порушенням енергетичного метаболізму і тканинного дихання [4, 6].

Метою роботи було дослідження впливу субстанції хінолінамідетану на активність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в умовах гострої регіонарної ішемії міокарда.

### Матеріали та методи

Гостру регіонарну ішемію міокарда викликали за методом R.V.Jennings під етаміналнатрієвим наркозом (40 мг/кг внутрішньовенно) [12]. Активність ПОЛ та ключових ферментів антиоксидантної системи ви-

значали шляхом забору у декапітованих тварин сироватки крові і міокарда. Останній гомогенізували в п'ятикратному обсязі молярного фізіологічного розчину, центрифугували при  $41,67 \text{ c}^{-1}$  протягом 15 хв і брали супернатант для дослідження. У сироватці та міокарді вивчали вміст ТБК-продуктів (ді- і триєнових кон'югатів), шіфових підстав (флюоресціюючих продуктів) і супероксиддисмутазну активність методом В.Б.Гаврилова і М.І.Мішкорудної [7, 8].

Ступінь пошкодження міокарда і їх мембран вивчали на електронному мікроскопі EM 100 БР шляхом перегляду контрастованих ураніацетатом і цитратом свинцю ультратонких зрізів міокарда.

Всі тварини були розділені на три групи: 1-ша – контрольна (біологічний контроль) без впливу фармакологічних засобів; 2-я – тварини, які отримували вітамін Е; 3-я – щури, яким

внутрішньошлунково вводили хінолінамідетан.

Хінолінамідетан – нове похідне хінолін-карбонових кислот вводили в дозі 40 мг/кг маси тварин перорально один раз на добу. За такою ж схемою призначали вітамін Е (природний антиокиснювач) у формі 10% олійного розчину в дозі 1 мл, що містить 100 мг синтетичного  $\alpha$ -токоферолу ацетату [9].

Дослідження виконані згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за темою «Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин та лікувальних засобів синтетичного та біологічного походження, їх застосування в медичній практиці».

### Результати та їх обговорення

Виявлено прямий кореляційний зв'язок ( $r = +0,58$ ) між вмістом продуктів вільнорадикаль-

Таблиця 1

**Вміст ТБК-реактивних первинних продуктів (мкмоль/л) у міокарді та сироватці крові тварин ( $X \pm S_x$ ), % до контролю, n=21**

Група	Міокард	Сироватка крові
1	100,0±5,0	100,0±6,3
2	37,6±5,3	38,0±4,2
3	26,4±4,1	28,2±3,3

Примітка. \* –  $p < 0,001$ .

Таблиця 2

**Вміст дієнових і триєнових кон'югатів у міокарді та сироватці крові (нмоль/мл) тварин ( $X \pm S_x$ ), % до контролю, n=21**

Група	Міокард		Сироватка крові	
	дієни	триєни	дієни	триєни
1	100,0±12,2	100,0±10,5	100,0±9,9	100,0±11,5
2	82,2±8,5	72,5±12,5*	86,5±10,3	73,2±9,0*
3	22,6±5,4**	14,3±3,2**	39,2±6,1**	26,4±5,6**

Примітка. \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем; \*\* –  $p < 0,001$ .

ного окиснення в міокарді і ступенем ушкодження міокардіоцитів і зворотний зв'язок ( $r = -0,52$ ) з вмістом супероксиддисмутази. У табл. 1-4 показана порівняльна антиоксидантна ефективність препаратів (у відсотках до контролю).

Дані табл. 1 і 2 свідчать про те, що вітамін Е і хінолінамідетан значно пригнічують утворення як первинних, так і вторинних продуктів вільнорадикального окиснення. Привертає увагу односпрямованість зрушень у міокарді і сироватці крові.

Результати вивчення вмісту шіфових підстав показали, що вітамін Е і хінолінамідетан гальмували утворення цих підстав як у міокарді, так і в сироватці крові (табл. 3). При порівнянні активності препаратів виявлено, що хінолінамідетан більшою мірою попереджав накопичення продуктів перекисного окиснення.

У захисті тканин від вільнорадикального окиснення одну із значних ролей відіграє супероксиддисмутаза [7]. Встановлено, що попереднє внутрішньовенне введення останньої перешкоджає стресово-ішемічному та реперфузійному пошкодженню міокардіоцитів, зберігає силу і швидкість скорочення міокарда, запобігає інгібуючій дії низького рН на швидкість споживання кальцію саркоплазматичним ретикуломом. Не менш важливе значення має і той факт, що супероксиддисмутаза знешкоджує гідроксильні радикали з усіх джерел їх продукції [8].

Виявлено збільшення супероксиддисмутазної активності міокарда і супероксидусуваючої активності сироватки крові під впливом хінолінамідетану і токоферолу (табл. 4) [7, 8].

Проведені дослідження показали, що використання хінолінамідетану достовірно знижувало вміст первинних молекулярних продуктів ПОЛ у тканині серця і крові, зменшувало співвідношення холестерин/фосфо-

ліпіди [5, 10], стимулювало супероксиддисмутазну активність тканини міокарда та супероксидперехоплюючу – сироватки крові.

За своїм впливом на процеси ПОЛ хінолінамідетан перевершував вітамін Е.

Результати біохімічних досліджень підтверджені електронно-мікроскопічним вивченням міокарда, при якому звертали увагу на ультраструктуру ядра кардіоміоцитів, саркоплазму, наявність у навколоядерній зоні

Таблиця 3

**Вміст шіфових основ (П-460 нм відн. од. флюор.) у міокарді та сироватці крові тварин ( $X \pm S_x$ ), % до контролю, n=21**

Група	Міокард	Сироватка крові
1	100,0±5,4	100,0±5,1
2	83,6±4,5*	91,0±2,7*
3	52,6±7,9**	58,2±5,1**

Примітка. \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем; \*\* –  $p < 0,001$ .

Таблиця 4

**Динаміка росту супероксиддисмутазної активності міокарда (ОД/хв х мг білка) та сироватки крові ( $X \pm S_x$ ), % до контролю, n=21**

Група	Міокард	Сироватка крові
1	100,0±5,4	100,0±6,1
2	128,8±7,5*	118,3±7,9*
3	220,1±9,3**	195,2±10,4**

Примітка. \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем; \*\* –  $p < 0,001$ .

мітохондрій, кордони «вставного диску» між саркомерами та ін. Після введення тваринам хінолінамідетану значно збільшувалася кількість мітохондрій, дещо «розсувалися» кордони «вставних дисків» між саркомерами, в саркоплазмі з'являлося багато різних органел [11]. Про відновлення ультраструктури міокардіоцитів свідчили виявлені зміни, які настають у результаті гіпоксії та при наявності антиокиснювальних вла-

стивостей як у токоферолу ацетату, так і у хінолінамідетану.

Аналіз даних літератури [1, 2, 10], що вказують на здатність токоферолу ацетату поліпшувати метаболізм і скорочувальну активність міокарда, знижувати споживання кисню міокардом, брати участь у тканинному диханні та в інших найважливіших процесах клітинного метаболізму, дозволяє з великим ступенем імовірності, вра-

ховуючи результати власних досліджень, припустити наявність подібних властивостей у хінолінамідетану.

#### ВИСНОВКИ

Антиоксидантний ефект хінолінамідетану реалізується в результаті зниження вмісту первинних молекулярних продуктів ПОЛ у міокарді і крові, стимуляції супероксиддисмутазної активності серцевого м'яза і супероксидперехоплюючої активності сироватки крові.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Березнякова М.Є. // Пробл. екол. та медицини. – 2003. – №3-4. – С. 18-12.
2. Бугаєнко В.В. // Укр. мед. часопис. – 2002. – №6. – С. 94-98.
3. Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Долженко Е.В. и др. // Укр. кардиол. журн. – 2007. – №3. – С. 97-103.
4. Воронков Л.Г. // Укр. кардиол. журн. – 2009. – Додаток 1. – С. 165-170.
5. Литвицкий П.Ф. // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2002. – №3. – С. 2-11.
6. Маколкин В.И. Ишемическая дисфункция миокарда и пути ее коррекции / Форум «Ишемическая болезнь сердца», г. Москва. – М., 2000. – №2. – С. 2-4.
7. Плужников Н.Н. // Вестник оториноларингол. – 2010. – №5. – С. 72-75.
8. Сапрунова В.Б., Солодовникова И.М., Бакеева Л.Е. // Цитол. – 2008. – Т. 50, №3. – С. 268-274.
9. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – 352 с.
10. Храпак В.В. Нормовані величини основних структурних елементів ЕКГ статевозрілих щурів-самців // В кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. НАН України О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – С. 271-283.
11. Naalliwel B. // Bull. Eur. Physio-pathol. Res. – 1981. – Vol. 21, №17. – P. 21-29.
12. Jennings R.B., Reimer K.A. // Am. J. Pathol. – 1981. – Vol. 102. – P. 241-255.

#### ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ В УМОВАХ ГОСТРОЇ РЕГІОНАРНОЇ ІШЕМІЇ МІОКАРДА

**С.І.Крижна, М.Є.Березнякова, О.М.Литвинова, Г.П.Фоміна, Л.В.Карабут, Ю.Н.Авідзба**

**Національний фармацевтичний університет**

*Ключові слова:* хінолінамідетан; ліпіди; мембрани; перекисне окиснення

*Вивчений вплив хінолінамідетану на активність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) при гострій регіонарній ішемії серцевого м'яза. Показано, що антиоксидантний ефект хінолінамідетану реалізується в результаті зниження вмісту первинних молекулярних продуктів ПОЛ у тканинах і крові. Результати біохімічних досліджень підтверджені електронно-мікроскопічним вивченням міокарда, при якому звертали увагу на ультраструктуру ядра кардіоміоцитів, саркоплазму, наявність у навоколярній зоні мітохондрій, на кордони «вставного диску» між саркомерами та ін. Після введення тваринам хінолінамідетану значно збільшувалася кількість мітохондрій, дещо «розсувалися» кордони «вставних дисків» між саркомерами, в саркоплазмі з'являлося багато різних органел. Про відновлення ультраструктури міокардіоцитів свідчили виявлені зміни, які настають у результаті гіпоксії та при наявності антиокиснювальних властивостей як у токоферолу ацетату, так і у хінолінамідетану. Дані вмісту дієнових і триєнових кон'югатів у міокарді та сироватці крові тварин свідчать про те, що вітамін Е і хінолінамідетан значно пригнічували утворення як первинних, так і вторинних продуктів вільнорадикального окиснення. Привертає увагу односпрямованість зрушень у міокарді і сироватці крові. Результати вивчення вмісту шіфових підстав показали, що вітамін Е і хінолінамідетан гальмували утворення цих підстав як у міокарді, так і в сироватці крові. При порівнянні активності препаратів виявлено, що хінолінамідетан більшою мірою попереджав накопичення продуктів перекисного окиснення.*

**ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ РЕГИОНАРНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА****С.И.Крыжняя, М.Е.Березнякова, О.М.Литвинова, Г.П.Фомина, Л.В.Карабут, Ю.Н.Авидзба****Национальный фармацевтический университет***Ключевые слова:* хинолинамидэтан; липиды; мембраны; перекисное окисление

*Изучено влияние хинолинамидэтана на активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) при острой регионарной ишемии сердечной мышцы. Показано, что антиоксидантный эффект хинолинамидэтана реализуется в результате снижения содержания первичных молекулярных продуктов ПОЛ в тканях и крови. Результаты биохимических исследований подтверждены электронно-микроскопическим изучением миокарда, при котором обращали внимание на ультраструктуру ядра кардиомиоцитов, саркоплазму, наличие в околоядерной зоне митохондрий, границы «вставного диска» между саркомерами и др. После введения животным хинолинамидэтана значительно увеличивалось количество митохондрий, несколько «расширились» границы «вставных дисков» между саркомерами, в саркоплазме появлялось много различных органелл. О восстановлении ультраструктуры миокардиоцитов свидетельствовали обнаруженные изменения, которые наступают в результате гипоксии и при наличии антиокислительных свойств как у токоферола ацетата, так и у хинолинамидэтана. Данные содержания диеновых и триеновых конъюгатов в миокарде и сыворотке крови животных свидетельствуют о том, что витамин Е и хинолинамидэтан значительно подавляли образование как первичных, так и вторичных продуктов свободнорадикального окисления. Привлекает внимание однонаправленность сдвигов в миокарде и сыворотке крови. Результаты изучения содержания шиффовых оснований показали, что витамин Е и хинолинамидэтан тормозили образование этих оснований как в миокарде, так и в сыворотке крови. При сравнении активности препаратов выявлено, что хинолинамидэтан в большей степени предупреждал накопление продуктов перекисного окисления.*

Адреса для листування:  
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.  
Тел. (57) 706-30-66. E-mail: klinlab@ukr.net.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 19.09.2014 р.



# ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

Ювілей В.П.Черних / To jubilee of V.P.Chernykh ..... 3

## КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ОЦІНКИ ПОБІЧНИХ ЯВИЩ/РЕАКЦІЙ ПІД ЧАС ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО  
ВИПРОБУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ / К.О.Зупанець ..... 10  
Development of the algorithm of adverse events/reactions assessment when conducting clinical trials  
of drugs / K.Zupanets  
Разработка алгоритма оценки побочных явлений/реакций во время проведения клинического  
испытания лекарственных средств / Е.А.Зупанец

РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ОЦІНЮВАННЯ ТА КОНТРОЛЮ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ДАНИМИ У КЛІНІЧНИХ  
ВИПРОБУВАННЯХ ЗА ДОПОМОГОЮ КЛЮЧОВИХ ПОКАЗНИКІВ РИЗИКІВ / К.Л.Ратушна ..... 17  
Development of the method for assessment and control of the data management system in clinical trials  
based on key risk indicators / K.L.Ratushna  
Разработка методики оценивания и контроля системы управления данными в клинических  
исследованиях с помощью ключевых показателей риска / К.Л.Ратушная

ВПЛИВ ІВАБРАДИНУ ТА  $\omega$ -3 ПОЛІЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ НА РІВНІ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ  
ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ / С.В.Федоров ..... 25  
The effect of ivabradine and  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids on the cytokine levels in patients with  
ischemic heart failure / S.V.Fedorov  
Влияние ивабрадина и  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот на уровни цитокинов у больных  
с сердечной недостаточностью ишемического генеза / С.В.Федоров

THE ASSESSMENT OF THE STOMACH SECRETORY FUNCTION IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENAL  
PATHOLOGY / A.V.Nalyotov ..... 29  
Оцінка секреторної функції шлунка у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією / А.В.Нальотов  
Оценка секреторной функции желудка у детей с хронической гастродуоденальной патологией / А.В.Налетов

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ В УКРАЇНІ /  
Г.Л.Панфілова ..... 33  
The research results of tenders of drug supply for cancer patients in Ukraine / G.L.Panfilova  
Исследование состояния фармацевтического обеспечения онкологических больных в Украине /  
А.Л.Панфилова

Авторський показник статей журналу “Клінічна фармація” за 2014 рік ..... 40

## ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

СКРИНІНГ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ В РЯДУ НОВИХ ПОХІДНИХ ОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ / С.І.Крижна,  
О.М.Литвинова, М.Є.Березнякова, Г.П.Фоміна ..... 42  
Screening of the diuretic activity from the series of new derivatives of oxamic acid / S.I.Kryzhna, O.M.Litvinova,  
M.E.Bereznyakova, G.P.Fomina  
Скрининг диуретической активности в ряду новых производных оксаминовых кислот / С.И.Крыжная,  
О.Н.Литвинова, М.Е.Березнякова, Г.П.Фоміна

ВПЛИВ ГРАНУЛ «ПОЛІГЕРБАГАСТРИН» НА СТАН ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ  
В УМОВАХ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ / О.В.Геруш, Л.В.Яковлева ..... 46  
The effect of “Poligerbagastrin” granules on the state of the biliary tract in rats under conditions  
of acute toxic hepatitis / O.V.Gerush, L.V.Iakovlieva  
Влияние гранул «Полигербагастрин» на состояние желчевыделительной функции печени  
крыс в условиях острого токсического гепатита / О.В.Геруш, Л.В.Яковлева

THE STUDY OF THE EFFECT OF SUBSTANCE L486-0021 ON THE COURSE OF THE EXPERIMENTAL  
PULMONARY EDEMA IN RATS / G.L.Litvinenko, L.V.Iakovlieva, S.V.Vlasov, S.M.Kovalenko, V.P.Chernykh ..... 51  
Вивчення впливу речовини L486-0021 на перебіг експериментального набряку легенів у щурів /  
Г.Л.Литвиненко, Л.В.Яковлева, С.В.Власов, С.М.Коваленко, В.П.Черних  
Изучение влияния вещества L486-0021 на течение экспериментального отека легких у крыс /  
А.Л.Литвиненко, Л.В.Яковлева, С.В.Власов, С.Н.Коваленко, В.П.Черных

THE IMMUNOMODULATORY EFFECT OF <i>ASPERULA ODORATA</i> L. AND <i>ASPERULA HUMIFUSA</i> M. BIEB. BESSER DRY EXTRACTS / N.V.Kashpur, N.S.Yurchenko, T.V.Ilyina, A.M.Kovalyova, O.V.Goryacha, M.V.Smilyanska, S.D.Peremot.....	56
Імуномодуюча дія сухих екстрактів <i>Asperula odorata</i> L. та <i>Asperula humifusa</i> M. Bieb. Besser / Н.В.Кашпур, Н.С.Юрченко, Т.В.Ільїна, А.М.Ковальова, О.В.Горяча, М.В.Смілянська, С.Д.Перемот Иммунотомулірующее действие сухих экстрактов <i>Asperula odorata</i> L. и <i>Asperula humifusa</i> M. Bieb. Besser / Н.В.Кашпур, Н.С.Юрченко, Т.В.Ільїна, А.М.Ковалева, О.В.Горячая, М.В.Смелянская, С.Д.Перемот	
ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ В УМОВАХ ГОСТРОЇ РЕГІОНАРНОЇ ІШЕМІЇ МІОКАРДА / С.І.Крижна, М.Є.Березнякова, О.М.Литвинова, Г.П.Фомина, Л.В.Карабут, Ю.Н.Авідзба.....	59
Dynamics of the activity of lipid peroxidation under conditions of acute regional myocardial ischemia / S.I.Kryzhna, M.E.Bereznyakova, O.M.Litvinova, G.P.Fomina, L.V.Karabut, Yu.N.Avidzba Динамика активності перекисного окислення ліпідів в умовах гострої регіонарної ішемії міокарда / С.І.Крыжная, М.Є.Березнякова, О.М.Литвинова, Г.П.Фомина, Л.В.Карабут, Ю.Н.Авідзба	

Літературні редактори О.Ю.Гурко  
А.Л.Краснікова  
Комп'ютерна верстка О.М.Білінська

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет,  
редакція журналу "Клінічна фармація". Тел./факс (572) 68-00-24. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua  
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 40701; для підприємств — 40702

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

Підписано до друку 10.03.2015 р. Формат 60x84 1/8  
Папір офсетний. Друк офсетний  
Умовн. друк. арк. 7,91. Обліков.-вид. арк. 9,15  
Тираж 100 прим.