КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ

2-2010

том 14

ISSN 1562-725X

СБО

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Клінічна фармація

CLINICAL PHARMACY

Том 14, №2. — 2010

Харків
Видавництво НФаУ

1 Національний фармацевтичний університет
БІБЛІОТЕКА
61168, м.Харків, вул.Блюхер

Редакційна колегія:

К.М.Амосова, О.Г.Башура, Н.П.Безугла *(відповідальний секретар)*, В.В.Болотов, В.С.Бондар, Л.М.Вороніна, М.Я.Головенко, І.С.Гриценко, В.І.Грищенко, Ю.І.Губський, Г.В.Дзяк, С.М.Дроговоз, А.Б.Зборовский (Россия), І.А.Зупанець **(головний редактор)**, В.М.Коваленко, О.М.Корж, О.М.Котенко *(директор видавництва)*, В.Й.Кресюн, Л.М.Малоштан, В.Ф.Москаленко, В.А.Насонова (Россия), І.М.Перцев, С.Б.Попов, І.М.Риженко, А.М.Сердюк, Ю.П.Спіженко, О.П.Тимошенко, О.І.Тихонов, Ю.І.Фещенко, І.С.Чекман, В.П.Черних **(головний науковий консультант)**, Л.В.Яковлєва (*заступник головного редактора*)

Редакційна рада:

О.Я.Бабак, О.М.Біловол, О.П.Вікторов, Г.М.Войтенко, Ю.В.Вороненко, Z.Vincze (Hungary), Н.О.Горчакова, О.І.Гризодуб, Л.О.Громов, Н.В.Дєдух, З.Д.Димитрова (Болгарія), Т.Г.Калинюк, А.П.Картиш, В.С.Комар, О.О.Корж, В.І.Мамчур, В.С.Мерцалов, Б.В.Михайлов, J.Mircheva (Belgium), М.А.Мохорт, С.В.Нальотов, Ю.С.Рудик, А.С.Свінціцький, В.О.Усенко, М.Б.Шегедин, М.І.Яблучанський, О.О.Яковлєва

В черговому випуску журналу представлена стаття з науковим обгрунтуванням взаємозв'язку сучасних складових фармації, спрямованих на кінцевого споживача; також висвітлений аналіз фармацевтичного ринку України щодо офтальмологічних препаратів та антибіотиків групи цефалоспоринів. Надані матеріали з дослідження фармакокінетики in vivo та in vitro. Наведені матеріали з доклінічних досліджень нових лікарських препаратів та біологічно активних речовин.

Для науковців, лікарів, провізорів, клінічних провізорів, організаторів системи охорони здоров'я.

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол №9 від 26.04.2010 р.)

Журнал "Клінічна фармація" включений до затвердженого ВАК України переліку видань з фармацевтичних та медичних наук для опублікування результатів дисертаційних робіт (Бюлетень ВАК України, №11, 2009)

ISSN 1562-725X

©Національний фармацевтичний університет, 2010

НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ СУЧАСНИХ СКЛАДОВИХ ФАРМАЦІЇ, СПРЯМОВАНИХ НА КІНЦЕВОГО СПОЖИВАЧА

Б.П.Громовик, В.В.Пропіснова, І.А.Зупанець**

Львівський національний медичний університет ім. Д.Галицького
Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: складові фармації; громадська фармація; лікарняна фармація; клінічна фармація

Фармація є комплексною галуззю економіки держави, специфічною сферою господарської діяльності та особливим сегментом ринку, що об'єднує різні види економічної діяльності. У розвинутих країнах спостерігається стійка тенденція до інтеграції фармації зі сферою медичних послуг, що спричиняє появу нових видів діяльності в галузі фармації або наповнення новим змістом існуючих. За допомогою методів спостереження, аналізу та синтезу, формалізації і моделювання здійснено теоретичне осмислення змістового наповнення та взаємозв'язку напрямків розвитку фармації, спрямованих на кінцевого споживача, а саме: громадської фармації, лікарняної фармації та клінічної фармації. Виділені основні функції громадської та лікарняної фармації, підкреслено зміни важливості окремих функцій. Охарактеризовані головні функції клінічної фармації: фармацевтична опіка, раціональний фармацевтичний менеджмент, клінічне управління, клінічний аудит, фармакологічний нагляд, інформаційна робота. Представлена схема інтеграції складових фармації, спрямованих на кінцевого споживача.

Фармація є комплексною галуззю економіки держави, специфічною сферою господарської діяльності та особливим сегментом ринку, що об'єднує такі види економічної діяльності: виробництво лікарських засобів і виробів медичного призначення, а також оптову та роздрібну торгівлю ними. Вона відноситься до числа найбільш динамічних і рентабельних галузей, у той же час як сегмент ринку жорстко контролюється і регулюється центральними органами виконавчої влади, їх територіальними органами, органами місцевого самоврядування, а також системами медичного страхування. При цьому у розвинутих країнах спостерігається стійка тенденція до інтеграції фармації зі сферою медичних послуг, що спричиняє появу нових видів діяльності в галузі фармації або наповнення новим змістом існуючих. Зокрема, крім промислової та громадської фармації (власне фармації) великого поширення набули такі напрямки: клінічна фармація, лікарняна (госпітальна) фармація, адміністративна фармація, академічна фармація, фармація надзвичайних ситуацій [1, 6].

Зважаючи на сказане, об'єктивною необхідністю є формування якісно нових напрямків адаптування західних та створення національних моделей подальшого розвитку фармації.

Вивчення фактографічних матеріалів показало, що питанням розвитку таких напрямків фармації як клінічний, госпітальний та громадський приділяється відповідна увага. Зокрема, у 2004 р. Національним фармацевтичним університетом було здійснено перший в Україні випуск студентів-спеціалістів і розпочато підготовку магістрів спеціальності "Клінічна фармація". За період 2004-2009 рр. така спеціальність акредитована у Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького, Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І.Пирогова, Дніпропетровській державній медичній академії, Кримському державному медичному університеті ім. С.І.Георгієвського, Тернопільському державному медичному університеті ім. І.Я.Горбачевського, Буковинському державному медичному університеті [7].

Науковцями Національного фармацевтичного університету були закладені теоретичні основи фармацевтичної опіки — складової клінічної фармації [5].

У роботі [4] обгрунтовано визначення клінічної фармації як інтегративної прикладної науки, що об'єднує фармацевтичні та клінічні аспекти використання лі-

Б.П.Громовик — доктор фармац. наук, професор кафедри організації та економіки фармації Львівського національного медичного університету ім. Д.Галицького

В.В.Пропіснова — канд. фармац. наук, доцент кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

карських засобів, основне завдання якої полягає в створенні належних теоретичних основ та практичних підходів до раціонального застосування лікарських засобів. За іншим трактуванням клінічна фармація — це частина фармації, яка займається наукою і практикою раціонального використання лікарських засобів [9].

У свою чергу, під госпітальною фармацією розуміють частину фармації, що займається теорією і практикою фармацевтичного забезпечення хворих, які перебувають у лікувально-профілактичних закладах [2, 8].

Громадська (суспільна) фармація трактується як власне фармація або частина фармації, що займається теорією і практикою фармацевтичного забезпечення хворих, які лікуються в домашніх умовах без постійного контролю медичних працівників [3].

Проте аналіз даних літератури показав, що питанням визначення змісту кожної із складових фармації, їх співвідношенням між собою не приділялося належної уваги.

Мета нашої роботи полягала у теоретичному осмисленні змістового наповнення та взаємозв'язку напрямків розвитку фармації, спрямованих на кінцевого споживача.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження обрано систему лікарського забезпечення населення, предметом — теоретичні питання та основні принципи фармацевтичного обслуговування. При проведенні дослідження використані методи спостереження, аналізу та синтезу, формалізації і моделювання.

Результати та їх обговорення

З даних огляду літератури видно, що основними напрямками фармації, спрямованими на кінцевого споживача, є громадська, лікарняна і клінічна фармація.

Головними функціями громадської фармації є:

1) закупівля та приймання ліків, виробів медичного призначення, а також супутніх товарів;

2) їх зберігання;

3) приймання рецептів;

4) виготовлення лікарських засобів індивідуальне за рецептами лікарів та серійне за результатами вивчення частоти повторення прописів;

5) контроль їх якості;

6) реалізація населенню лікарських засобів, виробів медичного призначення і супутніх товарів;

7) інформаційна та санітарно-просвітницька робота.

Варто зазначити, що на сучасному етапі розвитку громадська фармація втрачає напрямок виготовлення ліків за індивідуальними рецептами лікарів (лише щонайбільше 10 відсотків суб'єктів господарської діяльності мають ліцензію на виготовлення ліків в умовах аптек). Крім того, укладена практика показує, що, недивлячись на наявність нормативних документів, які регламентують рецептурний відпуск ліків з аптек, сьогодні без рецепта в аптеці можна придбати більшість лікарських засобів, за виключенням спеціально контрольованих (наркотичних і психотропних препаратів, прекурсорів, отруйних і сильнодіючих ліків).

Одночасно в громадських аптеках з'являються нові послуги:

- виконання простих діагностичних процедур (вимірювання артеріального тиску, рівня холестерину, цукру в крові та ін.);
- фахова консультація в торговельному залі;
- освітні програми (з профілактики захворювань і підтримки здорового способу життя; з керуванням станом хворого при артеріальній гіпертензії, бронхіальній астмі, цукровому діабеті тощо; стосовно боротьби з палінням; для людей поважного віку; для дітей).

Щодо лікарняної фармації, то її основними функціями є:

1) закупівля та/або приймання лікарських засобів і виробів медичного призначення;

2) їх зберігання;

3) приймання вимог від відділень лікувально-профілактичного закладу;

4) виготовлення лікарських засобів індивідуальне на замовлення (вимогу) відділень лікувально-профілактичного закладу та серійне за результатами вивчення частоти повторення прописів виготовлення;

5) контроль їх якості;

6) реалізація або розподіл відділенням лікувально-профілактичного закладу лікарських засобів і виробів медичного призначення;

7) інформаційна робота серед медичного персоналу.

Позаяк суб'єктами лікарняної фармації є аптеки — юридичні особи (центральні районні, лікарняні, міжлікарняні та інші аптеки), аптеки лікувально-профілактичних закладів (на правах окремого відділення) і розподільчі пункти, де працюють провізори або головні медсестри лікарень, то перша і шоста функції, на відміну від громадської фармації, дещо видозмінюються. Обов'язковою для лікарняної фармації є функція приймання вимог, так як за ними відпускаються усі лікарські засоби. Іншого ракурсу набуває інформаційна робота. Проте рівень внутрішньоаптечного виготовлення ліків, як і в громадських аптеках, характеризується тенденцією до значного зменшення.

Лікарське забезпечення хворих, які знаходяться на стаціонарному лікуванні в державних і комунальних лікувально-профілактичних закладах, відповідно до Конституції України (стаття 49) має здійснюватися безоплатно за рахунок асигнувань, які виділяються для цього з державного та місцевого бюджетів. При цьому забезпечення медичних установ соціально значимими лікарськими засобами (інсулінами, протитуберкульозними препаратами та ін.) за дорученням МОЗ України здійснюється Державним підприємством "Укрмедпостач" шляхом централізованої закупівлі за рахунок коштів державного бюджету і наступного розподілу між регіональними управліннями охорони здоров'я.

Проте у сучасних економічних умовах лікарське забезпечення стаціонарних хворих формується двома шляхами: перший — незначну кількість медикаментів хворий отри-

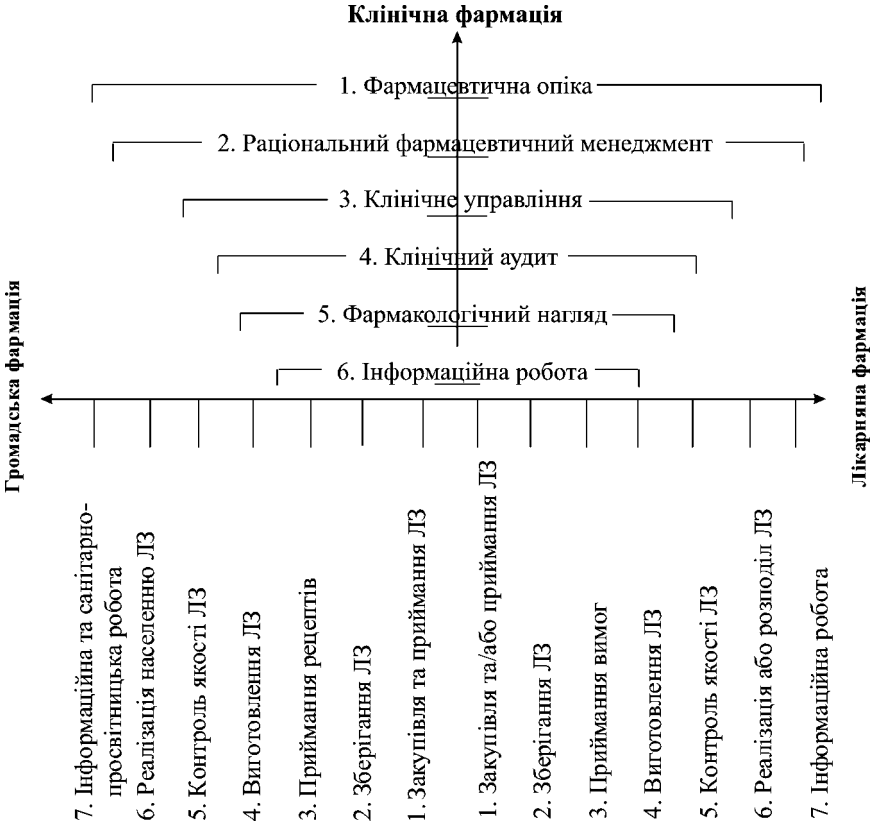


Рис. Модель інтеграції складових фармації, спрямованих на кінцевого споживача

мує із засобів державної (комунальної) лікарні, другий — більшість препаратів купується за кошти хворого або його рідних. Тому важливого значення набуває персоніфікований облік використання медикаментів стаціонарними хворими за допомогою фіксування в аркуші лікарських призначень шляхів отримання ліків.

Варто зазначити, що проблема лікарняної фармації сьогодні позиціонується гостріше, тому що вона перебуває на відсталішому рівні порівняно з іншими складовими фармації та потребує нормативного врегулювання.

Для клінічної фармації характерні шість основних функцій.

1. Фармацевтична опіка в лікарняній та громадській аптеці, у відділеннях лікувально-профілактичного закладу, тобто комплексна програма взаємодії клінічного провізора (провізора) і пацієнта (його рідними і близькими), клінічного провізора (провізора) і лікаря протягом усього періоду фармакотерапії конкретного хворого — від моменту відпуску лікарського засобу до закінчення його дії.

2. Раціональний фармацевтичний менеджмент:

- *раціональний відбір* — це створення формуляра лікарських засобів на принципах доведеної ефективності та безпечності, співвідношення витрат та ефекту використання, стабільності при зберіганні, поширеності захворювань із застосуванням методів, які дозволяють здійснити такий раціональний підхід (фармакоекономічні та економіко-математичні методи, метод ABC/VEN-аналізу тощо);
- *раціональна закупівля* — знання принципів належної практики закупівель, конкурсний відбір та оцінка постачальників за критеріями, які забезпечать своєчасну поставку безпечних, ефективних та доступних лікарських засобів;
- *раціональний розподіл* — доставка відповідному хворому з використанням системи штрих-кодування виготовленого лікарського засобу за прописом лікаря відділення та/або підготовленої unit dose (1 UD) — призначеної пацієнту однієї дози лікарського препарату, насамперед заводського виробництва (здебільшого характерна для зарубіжної фармації);
- *раціональне використання* — це таке їх застосування, коли хворі отримують лікарські засоби відповідно до клінічної необхідності в дозах, що відповідають індивідуальним потребам, на протязі адекватного періоду часу і з найменшими витратами для себе і суспільства.

3. Клінічне управління — зниження ризику використання лікарських засобів та помилок з їх призначенням, запобігання поліпрагмазії, попередження застосування ліків, що не відповідають медичним показанням для конкретного пацієнта, участь у формуванні та роботі етичного комітету та формулярної комісії, в підготовці класифікаторів та переліків лікарських засобів, в опрацюванні, удосконаленні та моніторингу стандартів медичної допомоги, опрацюванні та впровадженні клініко-фармацевтичної документації, розробці нормативно-правової бази клінічної фармації.

4. Клінічний аудит — контролювання якості лікування шляхом оцінки листків лікарських призначень і раціональності застосованих схем фармакотерапії у порівнянні з загальноприйнятими стандартами медичної допомоги та оцінка результатів проведення клінічних випробувань лікарських засобів.

5. Фармакологічний нагляд — післяреєстраційний нагляд за безпекою та ефективністю ліків при їх медичному застосуванні, який дозволяє визначити характер і частоту побічних реакцій та особливості взаємодії лікарських засобів.

6. Інформаційна робота — розробка та поповнення інформаційної бази стосовно лікарських засобів, пам'яток для пацієнта щодо використання ліків,

участь в опрацюванні фармацевтичного інформаційного стандарту.

Варто зазначити, що вказані функції у тій чи іншій мірі є важливими як для громадської, так і лікарняної фармації. Взаємозв'язок трьох векторів розвитку фармації, спрямованих на кінцевого споживача, представлений на рисунку.

ВИСНОВОК

За допомогою методів спостереження, аналізу, синтезу, формалізації і моделювання здійснено теоретичне осмислення змістового наповнення та взаємозв'язку сучасних напрямків розвитку фармації, спрямованих на кінцевого споживача, а саме: громадської фармації, лікарняної фармації та клінічної фармації.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Всемирный фармацевтический конгресс в Вене [Електронний ресурс] — Режим доступу: http://www.provisor.com.ua/archive/2000/N18/fip2000.htm.*
2. *Електронний ресурс. — Режим доступу: http://en.wikipedia.org/wiki/Hospital_pharmacy.*
3. *Електронний ресурс. — Режим доступу: http://en.wikipedia.org/wiki/Pharmacy.*
4. *Зіменковський А.Б., Пономаренко В.М., Піняжко О.Р., Калинюк Т.Г. Базовий термінологічний глосарій за програмою з клінічної фармації: Науково-довідкове видання / За ред. В.М.Пономаренка. — Львів; К.: Ліга-Прес, 2004. — 446 с.*
5. *Зупанец И.А., Черных В.П., Попов С.Б. и др. //Провизор. — 2000. — №11. — С. 6-9.*
6. *Пересмотр программы базового фармацевтического образования [Електронний ресурс] — Режим доступу: http://www.provisor.com.ua/archive/2002/N14/art_11.htm.*
7. *Толочко В.М. Медведєва Ю.П., Музика Т.Ф. //Фармац. журн. — 2009. — №4. — С. 38-43.*
8. *Черних В.П., Зупанець І.А. //Клінічна фармація в Україні: Матер. VIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спец., 6-7 листопада 2008 р. — Х., 2008. — С. 3-5.*
9. *The definition of clinical pharmacy [Електронний ресурс] — Режим доступу: http://www.accp.com/docs/positions/commentaries/Clinpharmdefnfinal.pdf*

Адреса для листування: 61057, м. Харків,
вул. Пушкінська, 27. Тел. (57) 706-30-59.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.12.2009 р.

ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНИХ РІДИН У ЛАБОРАТОРНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ОТРУЄНЬ ТРАЗОДОНОМ

С.В.Баюрка, С.А.Карпушина

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: гетероциклічні антидепресанти; тразодон; біологічні рідини; тонкошарова хроматографія; УФ-спектроскопія; екстракційна фотометрія

Розроблені ефективні методики виділення тразодону з сечі та крові методом рідинно-рідинної екстракції хлороформом із лужного середовища при pH 11-12. Супутні ендогенні домішки з біологічних рідин видаляли екстракцією діетиловим етером з кислого середовища при pH 1-2. Для крові попередньо проводили осадження форменних елементів кислотою хлоридною 10% розчином з наступним центрифугуванням. Ідентифікацію тразодону в отриманих біологічних екстрактах проводили за допомогою кольорових реакцій з кислотою нітратною концентрованою, реактивами Манделіна та Лібермана, тонкошарової хроматографії з використанням рухомих фаз: хлороформ і метанол — амонію гідроксид 25% розчин (100:1,5) (послідовно) (проявники: УФ-світло та реактив Драгендорфа у модифікації за Муньє; Rf = 0,60±0,02), УФ-спектроскопії після елюювання препарату з фореграм метанолом (λ_{max} 247±2, 274±2 та 310±2 нм). Кількісний вміст препарату в екстрактах встановлювали екстракційно-фотоелектроколориметричним методом за реакцією утворення іонного асоціату з кислотним азобарвником метиловим оранжевим. Розроблені методики дозволили виділити з сечі 77,9±4,0%, а з крові — 34,7±4,2% тразодону.

Збільшення кількості хворих з депресивними порушеннями чинить все більший вплив на соціально-психологічні та економічні аспекти життя і здоров'я суспільства. За літературними даними [2], депресивні стани спостерігаються у 20-40% хворих у загальній медичній практиці. Основним методом лікування депресій у теперішній час є фармакотерапія [2, 3]. Затяжний перебіг та хроніфікація цієї хвороби, а також високий суїцидальний ризик обумовили те, що отруєння антидепресантами посідають одне з перших місць серед загальної кількості отруєнь лікарськими засобами [6, 8, 10, 13]. Найбільш небезпечним є передозування трициклічними та гетероциклічними антидепресантами [6, 15]. При цьому клінічна картина зазначених отруєнь супроводжується аритмією, судомами, гіпотензією та гіпертермією і є нехарактерною [3, 5, 6, 15]. Тому важливе значення в лабораторній експрес-діагностиці отруєнь антидепресантами мають результати хіміко-токсикологічного дослідження біологічних рідин на вміст у них токсичної речовини.

Тразодон — 2-[3-[4-(3-хлорфеніл)-1-піперазиніл]пропіл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-ону гідрохлорид, біциклічний антидепресант, який знайшов широке застосування в сучасній терапії депресій [3]. Тразодон неодноразово був причиною гострих та смертельних отруєнь [11, 12, 14]. При цьому летальні дози тразодону знаходились у межах 2-4 г per os, смертельні концентрації препарату в крові — 9-33 мг/л.

Запропоновані методики визначення тразодону у лікарських формах та сечі методом міцелярної рідинної хроматографії з флюориметричним детектуванням [7], у плазмі крові — з використанням високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) після твердофазної екстракції з сироватки у комбінації з мас-спектрометрією (МС) з електророзпилювальною іонізацією [16]. Розроблена методика аналізу антидепресантів, у тому числі тразодону, в плазмі крові методом on-line: твердофазна екстракція — рідинна хроматографія — тандемна мас-спектрометрія (ТФЕ - РХ — МС/МС) [9]. Наведені методики характеризуються високою чутливістю та селективністю, але потребують ретельної пробопідготовки та спеціального коштовного обладнання і здебільшого недоступні.

Метою наших досліджень було розроблення методики виділення тразодону з крові та сечі за допомогою рідинно-рідинної екстракції з подальшим виявленням та кількісним визначенням анти-

С.В.Баюрка — канд. фармац. наук, доцент кафедри токсикологічної хімії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

депресанта в отриманих екстрактах з використанням простих та доступних методів хіміко-токсикологічного аналізу: хімічного, тонкошарової хроматографії (ТШХ), УФ-спектроскопії, екстракційної фотоелектроколориметрії [1,4].

Матеріали та методи

Методика ізолювання тразодону з сечі. До 50 мл сечі людини додавали від 200 до 1000 мкг тразодону і суміш залишали на 24 год. Паралельно ставили "холості" досліди. Після цього до проб сечі додавали кислоту хлоридну 10% розчин до одержання pH 1-2 і суміші двічі збовтували з 15 мл діетилового ефіру для відокремлення супутніх домішок з біологічної рідини. Шар органічного розчинника відкидали. Потім до підкисленої сечі додавали натрію гідроксиду 20% розчин до pH 11-12 і тричі екстрагували тразодон хлороформом по 15 мл кожного разу. Емульсії, якщо вони утворювались, руйнували центрифугуванням протягом 15 хв зі швидкістю 3000 об/хв. Центрифугат фільтрували через паперовий фільтр з 0,5 г безводного натрію сульфату у мірну колбу об'ємом 50 мл і доводили хлороформом до позначки. Як розчини порівняння використовували екстракти, одержані у "холостих" дослідах.

Методика ізолювання тразодону з крові. До 10 мл донорської крові додавали водні розчини тразодону, які вміщували від 100 до 500 мкг препарату. Об'єкти перемішували і залишали на добу. Паралельно ставили "холості" досліди. Потім до 10 мл модельної суміші тразодону з кров'ю додавали 10 мл кислоти хлоридної 10% розчин і перемішували. Суміші залишали на 2 год, після чого центрифугували на протязі 15 хв зі швидкістю 3500 об/хв. Центрифугат зливали, до осаду додавали 5 мл кислоти хлоридної 10% розчин, перемішували скляною паличкою і повторно центрифугували, як описано вище. Центрифугати об'єднували, переносили до ділильної лійки та екстрагували домішки діетиловим етером тричі по 10 мл кожного разу. Фазу органічного розчинника відкидали, а потім після підлужування водної фази натрію гідроксидом 20% розчином до pH 11-12 тричі екстрагували тразодон хлороформом. Одержані "лужні" хлороформні витяжки фільтрували через паперовий фільтр з 0,5 г безводного натрію сульфату у мірну колбу об'ємом 50 мл і доводили до позначки хлороформом.

Тразодон, виділений з сечі та крові, виявляли за допомогою кольорових реакцій, ТШХ та УФ-спектроскопії.

Для тразодону характерні кольорові реакції з кислотою нітратною концентрованою (жовте забарвлення; чутливість — 2,0 мкг препарату в пробі), реактивами Манделіна (жовте забарвлення, яке переходить у фіолетове; чутливість — 5,0 мкг препарату в пробі) та Лібермана (фіолетове забарвлення, що зникає; чутливість — 3,0 мкг препарату в пробі). Паралельно проводили контрольні досліди зі стандартним розчином тразодону в хлороформі (10 мкг/мл) та витяжкою з "холостого" досліду.

Для хроматографічного виявлення тразодону використовували хроматографічні пластинки Merck (Silica gel 60 F_{254}, розмір 10x20 см). Відбирали 5-15 мл хлороформної витяжки, органічний розчинник випаровували до мінімального об'єму (0,05 мл) і наносили в одну точку на лінію старту хроматографічної пластинки. На відстані 2 см від вказаної точки наносили розчин "свідка" тразодону (5 мкг у пробі). У третю точку наносили 5 мл випареної витяжки, одержаної у "холостому" досліді. Хроматограми розвивали послідовно з використанням двох рухомих фаз: хлороформ і метанол — амонію гідроксид 25% розчин (100:1,5) (послідовно). Плями тразодону на хроматографічних пластинках детектували за блакитною флюоресценцією в УФ-світлі (чутливість — 1,0 мкг препарату в пробі) та за допомогою реактиву Драгендорфа у модифікації за Муньє (оранжевий колір плям препарату на жовтому фоні; чутливість — 1,0 мкг тразодону в пробі). Плями тразодону, виділеного з печінки, та тразодону-"свідка" співпадали за величинами Rf і становили 0,60±0,02. Витяжки, отримані з "холостих" дослідів, не давали плям із вказаними значеннями Rf.

УФ-спектроскопічне виявлення тразодону проводили в елюатах з хроматограм. Для цього з непроявленої смуги хроматограми на рівні, що відповідав місцю знаходження плями "свідка" тразодону, знімали шар сорбенту, який двічі збовтували з метанолом та фільтрували. Ступінь елюювання тразодону при цьому становила 97,8±1,0%. Отриманий елюат випаровували, сухий залишок розчиняли в 4 мл кислоти хлоридної 0,1 М розчині. Як розчин порівняння використовували кислоту хлоридну 0,1 М розчин. УФ-спектр елюату був аналогічним спектру стандартного розчину тразодону в кислоті хлоридній 0,1 М розчині та мав три смуги поглинання при довжині хвиль 247±2, 274±2 та 310±2 нм.

Для кількісного визначення тразодону у витяжках використовували екстракційну фотоелектроколориметрію з метиловим оранжевим. Вміст препарату в екстрактах розраховували за допомогою градуювального графіка.

Градуювальний графік будували з використанням стандартного розчину тразодону у воді, який містив 100 мкг препарату в 1 мл. У ділильні лійки вносили по 5 мл ацетатного буферного розчину з pH 4,6, по 5 мл метилового оранжевого 0,05% розчину і додавали по 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,2 та 1,5 мл стандартного розчину тразодону та додавали по 15 мл хлороформу. Суміш у ділильних лійках збовтували протягом 5 хв за допомогою апарату для струшування рідин і залишали на 10 хв для розділення фаз. Збирали по 14 мл хлороформних витяжок, відкидаючи їх перші порції (близько 1 мл), до яких додавали по 2 мл кислоти сульфатної 1% розчину в абсолютному етанолі.

Оптичну густину отриманих розчинів, забарвлених у червоний

Таблиця 1

Результати кількісного визначення тразодону, виділеного з сечі, екстракційно-фотометричним методом (середнє з п'яти визначень)

Додано тразодону до 50 мл сечі, мкг	Виділено тразодону		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
200	163,0	81,5	$\bar{X}$ = 77,9 S = 3,3 $S_{\bar{X}}$ = 1,5 $\Delta\bar{X}$ = 4,0 ε = 5,2 $\bar{X}\pm\Delta\bar{X}$ = 77,9±4,0
300	228,6	76,2	
500	390,5	78,1	
700	513,8	73,4	
1000	804,0	80,4	

Таблиця 2

Результати кількісного визначення тразодону, виділеного з крові, екстракційно-фотометричним методом (середнє з п'яти визначень)

Додано тразодону до 10 мл крові, мкг	Виділено тразодону		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
100	34,0	34,0	$\bar{X}$ = 34,7 S = 3,4 $S_{\bar{X}}$ = 1,5 $\Delta\bar{X}$ = 4,2 ε = 12,0 $\bar{X}\pm\Delta\bar{X}$ = 34,7±4,2
200	80,2	40,1	
300	105,6	35,2	
400	124,8	31,2	
500	165,0	33,0	

колір, вимірювали за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2 (світлофільтр зелений з $\lambda_{еф}$=540±±10 нм; кювета з товщиною шару рідини 10 мм). Як розчини порівняння використовували "холості" досліди (метиловий оранжевий не екстрагується хлороформом у інтервалі pH від 3 до 7).

Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 10 до 150 мкг тразодону в 14 мл кінцевого об'єму. Відносна помилка кількісного визначення не перевищувала 1,05%.

Результати та їх обговорення

У ході розробки методик виділення тразодону з сечі та крові було встановлено необхідність попереднього видалення супутніх речовин з біологічних рідин, для чого білкові домішки осаджували додаванням кислоти хлоридної 10% розчину з наступним центрифугуванням (кров) та екстрагували залишки супутніх речовин діетиловим ефіром з кислого середовища (кров, сеча). У разі відсутності етапу очищення при ізолюванні тразодону з крові та сечі під час екстракції препарату органічними розчинниками з лужного середовища утворювались стійкі емульсії.

Застосовані нами кольорові реакції, методи ТШХ та УФ-спектроскопії (останній після додаткового хроматографічного очищення) виявилися досить чутливими для виявлення досліджених нами меж концентрацій тразодону в біологічних рідинах.

Результати кількісних визначень тразодону, виділеного з сечі та крові, наведені у табл. 1, 2. Як видно, за допомогою запропонованої методики рідинно-рідинної екстракції з лужного середовища хлороформом з сечі можна виділити 77,9±4,0% тразодону, з крові — 34,7±4,2% зазначеного антидепресанта.

ВИСНОВКИ

1. Розроблені ефективні методики рідинно-рідинної екстракції тразодону з біологічних рідин хлороформом з лужного середовища, що дозволяє виділити з сечі 77,9±±4,0%, а з крові — 34,7±4,2% зазначеного антидепресанта.

2. Доведена можливість використання кольорових реакцій, ТШХ, УФ-спектроскопії, екстракційної фотометрії для виявлення та кількісного визначення тразодону в екстрактах з біологічних рідин.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 400 с.*
2. *Крылов В.И. //ФАРМиндекс-Практик. — 2003. — Вып. 5 — С. 22-32.*
3. *Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд. — М.: ООО "Изд-во Новая Волна", 2006. — С. 90-109.*
4. *Плетенева Т.В., Саломатин Е.М., Сыроежкин А.В. и др. Токсикологическая химия: Учеб. для вузов. — М.: ТЭОТАР-Медиа, 2005. — 512 с.*
5. *Элленхорн М.Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека. В 2-х т. / Пер. с англ. — М.: Медицина, 2003. — Т. 1. — С. 647-697.*
6. *Bateman N.D. Antidepressants: Poisonous substances. — Amsterdam: Elsevier, 2007. — P. 587-589.*
7. *Carda-Broch S., Gil-Augusti M.T., Monferrer-Pons Ll. et al. //J. Chrom. A. — 2007. — №1156. — P. 254-258.*
8. *Carson H.J. //J. Leg. Med. — 2007. — Vol. XXX. — P. 1-4.*

9. Castro A., Fernandez M.d.M.R., Laloup M. et al. //J. Chromatogr. A. — 2007. — Vol. 1160, №1. — P. 3-12.

10. Cheeta S., Schifano F., Oyefeso A. et al. //Brit. J. Psychietry. — 2004. — №184. — P. 41-47.

11. Clark's analysis of Drugs and Poisons: 3-rd Ed. [Електронний ресурс] / Laurent Y. Galichet. — 80 Min / 700 MB. — Pharmaceutical Press, 2005. — 1 електрон. опт. диск (CD-ROM); 12 см. — Систем. вимоги: Pentium; 128 Mb RAM; CD-ROM Windows XP / Vista. — Назва з титул. екрану.

12. Goeringer K.E. //J. Forens. Sci. — 2000. — Vol. 45. — P. 850-856.

13. Isbister G.K., Bowe S.J., Dawson A. et al. //J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2004. — №42. — P. 277-285.

14. Martin A., Pounder D.J. //Forens. Sci. Int. — 1992. — Vol. 56. — P. 201-207.

15. Poisoning & Drug Overdose. Fourth Edition / Editied by Kent R.Olson. — Zange Medical Books, Mc Graw-Hill, 2004. — P. 88-93.

16. Shinozuka T., Terada M., Tanaka E. //Forens. Sci. Int. — 2006. — №162. — P. 108-112.

Адреса для листування: 61168, м. Харків,
вул. Блюхера, 4. Тел. (572) 67-91-92.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 29.12.2009 р.

ПОРІВНЯЛЬНА ФАРМАКОКІНЕТИКА НОВОГО АНТИГІПОКСАНТА — МІГУ-2 НА ЕТАПІ ЕКСКРЕЦІЇ В НОРМІ ТА ПРИ ГІПОКСИЧНОМУ СИНДРОМІ

В.Д.Лук'янчук, Н.В.Вітохіна, Д.С.Кравець

Луганський державний медичний університет

Ключові слова: екскреція; антигіпоксант; МІГУ-2; гіпоксичний синдром

Проведено порівняльний аналіз особливостей процесів елімінації, враховуючи екскрецію, нового потенційного антигіпоксанта (МІГУ-2) у щурів у нормі та за умов гіпоксичного синдрому з гіпертермією. В експерименті встановлено, що субституент, який вивчається, швидко проникає у тканини нирок за умов моделювання гіпоксичного синдрому і в основному екскретується із сечею. Максимальна концентрація МІГУ-2 у сечі щурів у нормі (2,26±0,03) є достатньо високою. На тлі досліджуваного патологічного стану цей показник вірогідно (P<0,001) знижується в 1,16 рази у порівнянні зі "здоровими" тваринами, що може бути обумовлено посиленням його метаболізму в організмі "гіпоксичних" щурів. Отримані дані будуть слугувати науковим обгрунтуванням для проведення раціональної фармакотерапії гіпоксичного синдрому за допомогою координаційної сполуки германію з нікотинамідом.

Високий рівень шахтного травматизму у Донбасі зумовлений постійним збільшенням глибини гірничих виробок, які сягають 1200-1500 м, де вміст кисню становить близько 12 об'ємних відсотків, а температура повітря — 35-50°С. В Україні вельми часто виникають аварії з груповими нещасними випадками, коли постраждалими є багато шахтарів та рятувальників [9]. Крім того, останнім часом, як відомо, значно збільшилась кількість випадків стихійних лих, військових катастроф і терористичних актів, за яких постраждалі потрапляють в умови гіпоксичного синдрому в поєднанні з гіпертермією.

На жаль, дотепер надання першої медичної допомоги як на долікарняному етапі, так і подальше лікування потерпілих в умовах гострої нестачі кисню зводяться, головним чином, до застосування симптоматичних засобів лікування, які далеко не завжди забезпечують необхідну терапевтичну ефективність, що із зрозумілих причин істотно позначається на рівні летальності потерпілих [11].

Останнім часом особливу увагу вчених привертає біологічна активність органічних сполук германію. Багатогранність фармакологічних ефектів, а також нешкідливість останніх дозволяють розглядати ці сполуки в якості перспективних потенційних антигіпоксантів, що і послужило теоретичним обгрунтуванням вивчення їх можливої протекторної дії при гіпоксичному синдромі на тлі гіпертермії [8, 11].

Слід зазначити, що важливим компонентом доклінічного вивчення потенційних ліків є визначення комплексу їх фармакокінетичних параметрів на різних етапах проходження в організмі. Особливо приорітетним є етап екскреції ліків з організму, що у відомому сенсі впливає на ефективність фармакотерапії, яка проводиться.

Виходячи з вищенаведених аргументів, метою даної роботи є вивчення у порівняльному аспекті фармакокінетичних параметрів, що характеризують елімінаційні процеси потенційного антигіпоксанта з термопротекторними властивостями МІГУ-2 у щурів у нормі та на моделі гіпоксичного синдрому.

Матеріали та методи

Дослідження були проведені на 98 білих нелінійних щурах обох статей масою 180-200 г відповідно до методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України [3] у лабораторії кафедри фармакології ЛугДМУ, сертифікованої ДФЦ на предмет проведення доклінічних досліджень лікарських засобів (посвідчення №03 від 25 грудня 2008 р.).

Експериментальною моделлю слугував патологічний процес, який розвивається у тварин під впливом гіпоксичного синдрому на тлі гіпертермії (t = 42°С), яку моделювали за допомогою спеціальної камери, де кисень витіснявся газоподібним азотом до 10 об. % зі швидкістю 10 л/хв у першу хвилину, а потім зі швидкістю 0,5 л/хв протягом 8 хвилин [12].

Тварини були розподілені на дві групи: контрольні (тварини без патології) і дослідні (гіпоксич-

В.Д.Лук'янчук — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри фармакології Луганського державного медичного університету

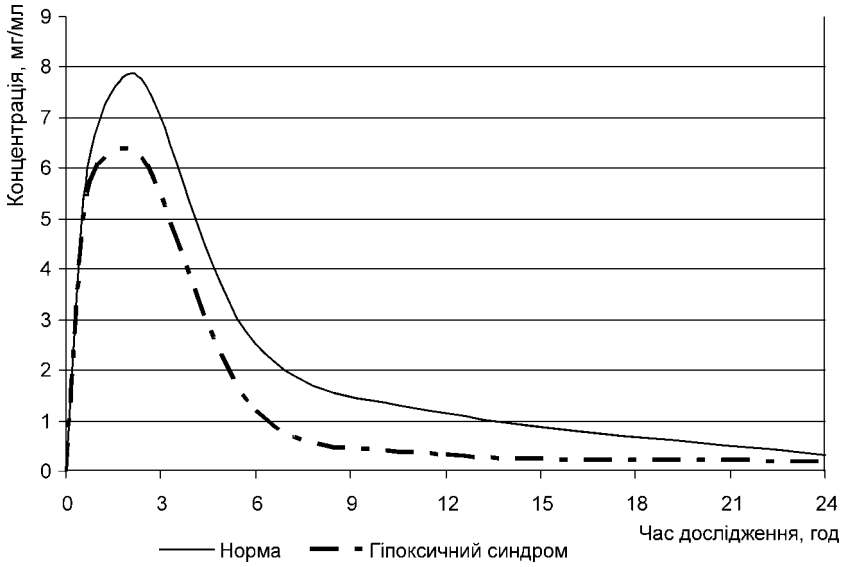


Рис. 1. Фармакокінетика МІГУ-2 у сироватці крові при його інтрагастральному введенні в дозі 151,5 мг/кг щурам у нормі та за умов гіпоксичного синдрому

Таблиця 1

Фармакокінетичні параметри МІГУ-2, які характеризують процес його елімінації в нормі та при гіпоксичному синдромі у щурів (n=7)

Фармакокінетичні параметри		Група тварин	
назва	позначення, розмірність	норма	гіпоксичний синдром
Константа швидкості елімінації	K_{el}, год$^{-1}$	00,24±0,004	0,40±0,005 P<0,001
Період напівелімінації	$t_{1/2}$, год	6,53±0,11	2,28±0,31 P<0,001
Середній час перебування в організмі	MRT, год	5,72±0,10	5,13±0,07 P<0,001

ний синдром). Усім тваринам досліджувана координаційна сполука германію вводилася відповідно до раніше розробленого нами [1] дозового режиму інтрагастрально, а саме у вигляді 1% розчину в дозі 151,5 мг/кг за 73 хв до моделювання патології.

Вміст германію визначали методом [5] у динаміці 1, 3, 6, 12 і 24 год від моменту введення МІГУ-2 у сироватці крові та сечі.

На етапі елімінації, включаючи екскрецію, були вивчені наступні фармакокінетичні параметри МІГУ-2, які характеризують цей процес, а саме: константа швидкості елімінації (K_{el}), константа швидкості екскреції (K_{ex}), період напівелімінації ($t_{1/2}$), період напівекскреції (t_{ex}), середній час перебування в організмі (MRT), максимальна концентрація в сечі (C_{max}) та час її досягнення (t_{max}) [6, 7, 10, 13-15].

Ці фармакокінетичні показники за умов, що досліджувалися, розраховували в рамках двочасткової моделі із всмоктуванням за допомогою спеціально розробленої на кафедрі фармакології ЛугДМУ комп'ютерної програми [2, 4].

Результати та їх обговорення

Для кількісної оцінки характеристики етапу елімінації отримані результати представлені на рис. 1 як залежність концентрації потенціального антигіпоксанта з термопротекторними властивостями від часу після його введення (див. рис. 1).

Як видно з наведених на рис. 1 фармакокінетичних кривих, залежність концентрації МІГУ-2 в сироватці крові від часу має вигляд експоненти першого порядку. У зв'язку з цим фазу елімінації доцільно було описати диференціальним рівнянням 1-го порядку, а саме:

$$dC/dt = -K_{el},$$

де: C — концентрація;
t — час;
K_{el} — константа швидкості елімінації.

Згідно з наведеним рівнянням швидкість процесу елімінації, в тому числі екскреції, в кожний момент часу пропорційна концентрації координаційної сполуки германію, що досліджується. До цього слід додати, що мірою швидкості елімінації, яка зменшується з часом, оскільки зменшується величина концентрації, є, як відомо, величина кута нахилу дотичної до кривої, проведеної у будь-якій точці, або величина диференціалу dc/dt. Однак незмінною характеристикою процесу зникнення сполуки з системного кровотоку залишається коефіцієнт пропорційності, який нас і цікавить як константа швидкості елімінації (K_{el}) МІГУ-2.

Для визначення величини K_{el} нами встановлена залежність концентрації потенційного антигіпоксанта у сироватці крові від часу у напівлогарифмічній системі координат. При цьому залежність набуває лінійного характеру, а константа швидкості елімінації визначається як тангенс кута нахилу фармакокінетичної кривої у напівлогарифмічних координатах саме у фазу елімінації [4, 7]. Отримані при цьому значення фармакокінетичних параметрів, які характеризують процес елімінації МІГУ-2 з центральної камери кінетичної системи розподілу (кров), наведені у табл. 1.

Порівняльний аналіз отриманих величин констант швидкості елімінації показує, що у тварин із гіпоксичним синдромом значення цього показника є вірогідно більшими (на 40%) у порівнянні із тваринами без патології.

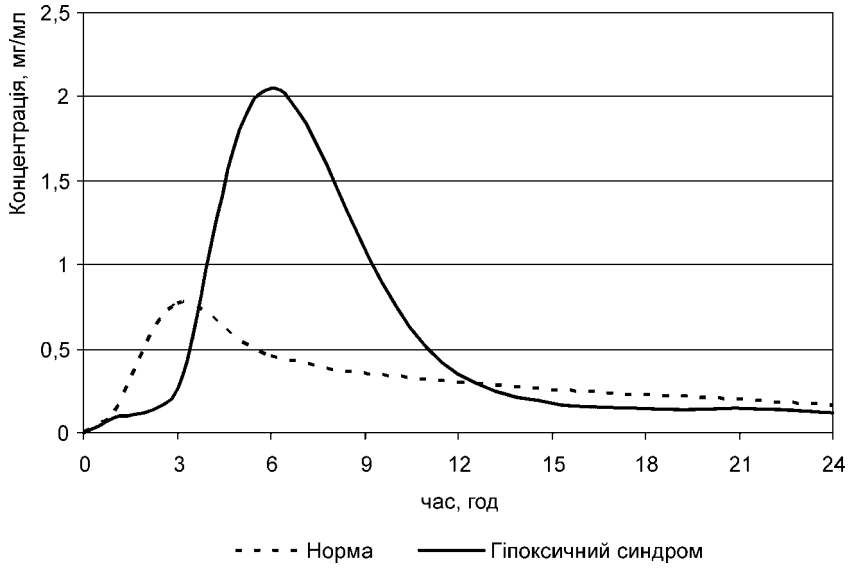


Рис. 2. Динаміка концентрації МІГУ-2 в сечі щурів у нормі та в умовах гіпоксичної гіпоксії з гіпертермією при його інтрагастральному введенні в дозі 151,5 мг/кг

Таблиця 2

Фармакокінетичні параметри МІГУ-2, які характеризують процес його екскреції з сечею у щурів у нормі та при гіпоксичному синдромі на тлі гіпертермії (n=7)

Назва	Позначення, розмірність	Група тварин	
		норма	гіпоксичний синдром
Максимальна концентрація у сечі	C_{max}, мг/л	2,26±0,03	1,95±0,03 P<0,001
Час досягнення максимальної концентрації у сечі	t_{max}, год	1,12±0,02	1,28±0,02 P<0,001
Константа швидкості екскреції	K_{ex}, год$^{-1}$	0,33±0,004	0,23±0,004 P<0,001
Період напівекскреції	t_{ex}, год	2,10±0,03	3,0±0,05 P<0,001
Площа під фармакокінетичною кривою	AUC, мг/л · год	12,45±0,12	20,74±0,35 P<0,001

Наявність величин K_{el} дозволяє легко визначити не менш важливий з інформаційної точки зору параметр — період напівелімінації ($t_{1/2}$), що вказує на час, протягом якого з організму елімінується половина введеної дози препарату [2, 4, 7].

В експерименті встановлено, що за умов моделювання гіпоксичного синдрому період напівелімінації МІГУ-2 в сироватці крові зменшується на 65,09% у порівнянні зі "здоровими" щурами. Ці результати підтверджуються й при визначенні середнього часу перебування досліджуваної германійорганічної сполуки в організмі тварин. Як видно з табл. 1, даний параметр МІГУ-2 при патології зменшується на 10,31%. Не виключено, що це обумовлено наявністю процесів біотрансформації МІГУ-2 в органах і тканинах гіпоксичних щурів, що, власне кажучи, і робить досить вагомий внесок у процеси елімінації досліджуваної германійорганічної сполуки.

Таким чином, проведена нами серія фармакокінетичних досліджень дозволила виявити деякі особливості елімінації МІГУ-2 в умовах гіпоксичного синдрому, які спрямовані на швидке проникнення виучуваного субституенту у тканини нирок і, ймовірно, запобігання їх гіпоксичного пошкодження, що у кінцевому підсумку вельми ефективно забезпечує реалізацію процесів екскреції. Певна річ, що це дозволить проводити науково-обгрунтовану терапію гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії за допомогою нової кординаційної сполуки германію з нікотинамідом — МІГУ-2.

Оскільки основним шляхом екскреції водорозчинних сполук є їх виведення з організму нирками із сечею, становило найбільший інтерес визначення характеру ниркової екскреції МІГУ-2. Динаміку змін концентрації потенційного антигіпоксанта в сечі щурів наведено на рис. 2, а фармакокінетичні параметри, які характеризують процес екскреції МІГУ-2 в умовах експерименту, що вивчається, представлені в табл. 2.

Аналіз показника, що характеризує максимальну концентрацію МІГУ-2 у сечі щурів в нормі, свідчить, що його величина (2,26±±0,03) є достатньо високою. Це підтверджує також і те, що досліджувана германійорганічна сполука в основному екскретується із сечею. На тлі досліджуваного патологічного стану максимальна концентрація МІГУ-2 у сечі вірогідно (P<0,001) знижується в 1,16 рази, що, як вже відмічалось, обумовлено посиленням його метаболізму в організмі "гіпоксичних" щурів. Стосовно впливу МІГУ-2 на стан параметра, який характеризує час досягнення максимальної концентрації досліджуваного антигіпоксанта в сечі, слід зазначити, що в умовах гіпоксії реєструється його збільшення на 0,16 год, що найімовірніше, обумовлено гіпоксичними порушеннями процесів клубочкової фільтрації за умов досліджуваної форми гіпоксичного синдрому.

З погляду порівняльної оцінки параметрів, які характеризують процес виведення хімічних речовин з організму, важливим представляється період напівекскреції. Встановлено, що в групі щурів у нормі величина t_{ex} МІГУ-2 із сечею складає 2,10 год, що ста-

новить 70% від аналогічного показника, який реєструється в групі тварин із гіпоксичним синдромом. При цьому слід зазначити, що аналогічних змін зазнає й тісно пов'язана з t_{ex} константа швидкості екскреції (див. табл. 2).

ВИСНОВКИ

Таким чином, наведені в нашому порівняльному фармакокінетичному дослідженні дані дозволили встановити особливості процесів елімінації МІГУ-2, враховуючи екскрецію МІГУ-2 в умовах гіпоксичної гіпоксії з гіпертермією. Отримані дані будуть слугувати науковим обгрунтуванням для проведення раціональної фармакотерапії гіпоксичного синдрому за допомогою координаційної сполуки германію з нікотинамідом.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Вітохіна Н.В. //Тези доп. III Міжнар. наук.-практ. конф. "Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров'я", 26-27 березня 2009 р. — Луганськ, 2009. — С. 15.*
2. *Головенко Н.Я., Лукьянчук В.Д., Жук О.В. и др. Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые модели). — К.: Государственный научно-экспертный центр лекарственных средств, 1999. — 70 с.*
3. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / Під ред. член-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2002. — 567с.*
4. *Кравец Д.С. //Укр. мед. альманах. — 2000. — Т. 1, №2. — С. 90-91.*
5. *Кресюн В.Й., Відавська А.Г., Шемонаєва К.Ф. та ін. //Одеський мед. журн. — 2000. — №6 (62). — С. 7-11.*
6. *Лук'янчук В.Д., Савченкова Л.В., Немятих О.Д., Радіонов В.М. Пошук і експериментальне вивчення потенційних антигіпоксичних засобів: Метод. рекоменд. — К.: "Авіценна", 2002. — 27 с.*
7. *Лук'янчук В.Д., Кравець Д.С. Введення до загальної фармакокінетики. — Луганськ: ВАТ "ЛОД", 2004. — 108 с.*
8. *Лук'янчук В.Д., Немятих О.Д., Кравець Д.С. //Укр. журн. екстремальної медицини ім. Г.О.Можаєва. — 2002. — Т. 3, №3. — С.75-79.*
9. *Медицина труда в угольной промышленности / Под ред. В.В.Мухина. — Донецк, 2000. — 204 с.*
10. *Михайлов И.Б. Основы фармакотерапии детей и взрослых: Руководство для врачей. — М.: АСТ; С.Пб.: Сова, 2005. — 798, [2]с.*
11. *Немятих О.Д. Пошук засобів профілактики гіпоксії замкнутого простору: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Х., 2004. — 20 с.*
12. *Савченкова Л.В. Експериментальне обгрунтування шляхів лікарської профілактики гіпоксії замкнутого простору в нагріваючому мікрокліматі: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1999. — 35 с.*
13. *Самура Б.А., Дралкин А.В. Фармакокинетика. — Х.: Основа, 1996. — 286 с.*
14. *Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.Н. Фармакокинетика. — М.: Медицина, 1980. — 423 с.*
15. *Холодов Л.В., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. — М.: Медицина, 1985. — 463 с.*

Адреса для листування: 91045, м. Луганськ,
кв. 50-тиріччя Оборони Луганська, 1.
Тел. (642) 63-02-77.
Луганський державний медичний університет

Надійшла до редакції 26.01.2010 р.

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

ВПЛИВ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ФАРМАКОТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, АСОЦІЙОВАНУ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

О.М.Нальотова

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

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

Артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється у 25-30% дорослого населення економічно розвинених країн, включаючи Україну. В останні 10-15 років спостерігається підвищений інтерес до метаболічних порушень при АГ. У статті представлені власні дані, які свідчать, що у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю, статистично значуще (p<0,05) покращення результатів більшості показників добового профілю артеріального тиску (середній систолічний і діастолічний артеріальний тиск за добу, ступінь нічного зниження артеріального тиску, добовий індекс для систолічного і діастолічного артеріального тиску, а також інтегральні показники: гіпертонічний часовий індекс і індекс площ) забезпечується додаванням до стандартної антигіпертензивної терапії (периндоприл + кандесартан) метаболітотропних препаратів — тіотриазоліну і розиглітазону.

Найважливішою в історії людства неінфекційною пандемією, що визначає структуру серцево-судинної захворюваності та смертності, є артеріальна гіпертензія (АГ), яка зустрічається у 25-30% дорослого населення економічно розвинених країн, включаючи Україну [1, 7, 11]. Серцево-судинні катастрофи, обумовлені АГ, багато в чому визначають структуру смертності [7, 12, 18]. Це робить пошук етіологічних чинників і ланок патогенезу АГ надзвичайно актуальним, оскільки може привести до визначення нових шляхів її ефективної фармакотерапії [1, 5, 17].

Останнім часом увага дослідників прикута до пошуку метаболічних порушень, притаманних серцево-судинній патології [3, 8, 14]. У 1988 р. G.Reaven сформулював концепцію "синдрому X" ("метаболічний синдром"), яка об'єднала комплекс специфічних порушень: АГ, абдомінальне ожиріння, дисліпопротеїдемія (ДЛП) та інсулінорезистентність (ІР) [4, 5, 15, 20]. При ІР виявляється зниження чутливості тканин до дії інсуліну, а результатом є зменшення утилізації глюкози [6, 9, 13]. Вважають, що ІР передує розвитку цукрового діабету II типу (ЦД II).

Компенсаторною відповіддю на резистентність тканин до інсуліну є збільшення синтезу інсуліну у β-клітинах підшлункової залози та його надмірна секреція в кров [3, 6, 12]. Гіперінсулінемія — закономірний наслідок ІР — залучена у становлення компонентів метаболічного синдрому, а також у патогенез і прогресування АГ. Гіперінсулінемія веде до активації симпатоадреналової (САС) і ренін-ангіотензинової (РАС) систем з підвищенням вмісту в крові катехоламінів, реніну, ангіотензину II. Внаслідок цього спостерігається підвищення реабсорбції Na^+ в ниркових канальцях, проліферація гладком'язових клітин в артеріальних судинах, а також їх спазмування [6, 10]. Крім цього гіперінсулінемія веде до зниження активності ферменту ліпопротеїдліпази, що спричиняє розвиток гіпертригліцеридемії [5, 20].

У результаті розвитку гіперінсулінемії концентрація глюкози на початку підтримується на нормальному рівні [3, 5]. Клінічні симптоми ЦД II розвиваються у випадках, коли секреторні можливості β-клітин вичерпуються, а їх функціонування не здатне підтримувати компенсаторну гіперінсулінемію, внаслідок чого розвивається відносна недостатність інсуліну [5, 19]. Непрямою озна-

О.М.Нальотова — канд. мед. наук, доцент кафедри загальної практики — сімейної медицини Донецького національного медичного університету ім. М.Горького

кою ІР є порушення толерантності до навантаження глюкозою (НТГ). Пряма вказівка на ІР — гіперінсулінемія натще або через 2 год після навантаження глюкозою. Своєчасне виявлення ІР і ЦД II, а також їх фармакотерапевтична корекція можуть дозволити уповільнити прогресування АГ [12, 13].

Вважають також, що ГІ може здійснювати регулюючий вплив на тонус судин за рахунок посилення секреції ендотеліну-1 (ЕТ-1) [2]. Встановлено, що збільшення частоти АГ з віком корелює із зниженням рівня NO і зростанням вмісту ЕТ-1 і тромбоксану A_2 у плазмі крові, тобто з проявом наростаючої ендотеліальної дисфункції [2, 13]. Таким чином, одним з провідних чинників, що визначають виникнення і прогресування дисфункції ендотелію, є ІР. Очевидною є також необхідність комплексного підходу до фармакотерапевтичної корекції як ІР, так і порушеної функції ендотелію. У зв'язку з цим розуміння тонких механізмів ушкодження функції ендотелію допоможе визначити напрямок її медикаментозної корекції.

За ситуації, коли ІР призводить до включення додаткових патогенетичних механізмів прогресування АГ, істотно підвищується роль оцінки результатів добового моніторування АТ у даного контингенту хворих.

Метою справжнього дослідження є оцінка змін показників добового профілю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), асоційовану з ІР, при проведенні стандартної антигіпертензивної фармакотерапії і терапії, що включає розиглітазон і тіотриазолін.

Матеріали та методи

З метою реалізації поставлених задач було проліковано 45 хворих на ГХ у віці 42-67 років. Умовою включення в дослідження була наявність есенціальної (первинної) гіпертензії, тобто ГХ II стадії, яка асоціюється з ІР. Наявність і ступінь виразності АГ встановлювали відповідно до наказу МОЗ України №54 від 14.02.2002. Артеріальний тиск вимірювали непрямим аускультативним методом за допомогою ртутного сфігмоманометра (фірми "Ramed", Нідерланди) методом Н.С.Короткова в положенні хворих сидячи (після п'ятихвилинного відпочинку). Вимірювання проводили тричі з інтервалом 2-3 хв, фіксували середнє значення трьох вимірювань; визначали систолічний артеріальний тиск (сАТ) і діастолічний артеріальний тиск (дАТ).

З метою виявлення ІР всім хворим на ГХ визначали рівень глюкози натщесерце (ГН) в капілярній крові (кров з пальця) глюкозооксидазним методом. Якщо при двократному вимірюванні (через 2-3 дні) рівень глюкози натщесерце був вищий або становив 6,1 ммоль/л, ставилося питання про діагноз цукрового діабету II типу (призначалася консультація ендокринолога, а також вимірювався глікозильований гемоглобін — HbA1c). Якщо рівень глюкози був менше вказаної величини, але вище, ніж 5,6 ммоль/л, проводили пероральний тест на толерантність до глюкози. У нормі через 1 год після прийому 75 г глюкози рівень цукру зростає (іноді до 8,4 ммоль/л). Якщо рівень глюкози через 2 год (Г2 год) вище або складає 7,8 ммоль/л, то говорять про порушення толерантності до глюкози (ПТГ). Хворим, в яких початкові значення глюкози натщесерце були вищі, ніж 6,1 ммоль/л, а рівень глікемії через 2 год після навантаження глюкозою вищий, ніж 7,8 ммоль/л, оцінювали рівень інсуліну. Рівень інсуліну в крові визначали за допомогою імуноферментного методу (ридер "PR2100 Sanofi diagnostic pasteur", Франція) за допомогою набору "Insulin ELISA". Очікувані діапазони значень у нормі: 2,0-25,0 мМЕ/мл. Надалі розраховувався індекс HOMA-IR. Значення показника HOMA-IR, який дає чисельну оцінку рівня ІР, вище, ніж 2,7-3. Для оцінки стану обміну ліпідів визначали рівень загального холестерину (ЗХС) в сироватці крові за методом Ілька, заснованим на реакції Ліберманa-Бурхардта; рівень тригліцеридів (ТГ); вміст ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) визначали за методом Бурштейна, потім розраховували показники ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ); розраховували індекс атерогенності (ІА).

До початку проведення фармакотерапії хворі були поділені на 3 групи: групу 1.1 складали 15 хворих; групу 2.1 — 15 пацієнтів; групу 3.1 — 15 пацієнтів. Розподіл хворих на групи здійснювався наступним чином: до групи 3.1 залучались хворі з найбільш високими показниками глікемії через 2 год після навантаження глюкозою, рівнем інсуліну, індексом HOMA-IR, ЛПДНЩ і ІА. Високий рівень цих показників розцінювався як найбільш вагомий фактор, який ускладнює перебіг ГХ. Групу 1.1 складали пацієнти з найменш значущими рівнями цих показників, інші складали групу 2.1. Таким чином, найменш значущі прояви ІР і порушення обміну ліпідів були в групі 1.1, найбільші — у групі 3.1, а у групі 2.1 ці порушення мали середнє значення. Хворі групи 1.1 отримували стандартну фармакотерапію: периндоприл у дозі 5-10 мг на добу (на один прийом) + кандесартан у дозі 8 мг на добу (на один прийом). Хворі групи 2.1 у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримували розиглітазон у дозі 30 мг на добу (на один прийом); хворі групи 3.1 у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримували тіотриазолін у дозі 300 мг на добу (по 100 мг на прийом, у три прийоми) і розиглітазон у дозі 30 мг на добу (на один прийом). Лікування здійснювалося впродовж 16 тижнів.

У всіх хворих до початку фармакотерапії і через 8 тижнів лікування було проведено добове моніторування АТ (ДМАТ) за допомогою портативного переносного монітора АВРМ-04 ("Meditech",

Таблиця

Зміни показників добового профілю артеріального тиску при стандартній антигіпертензивній фармакотерапії та фармакотерапії, що включає метаболітотропні препарати, у хворих на гіпертонічну хворобу та інсулінорезистентність, $\overline{X}$±m

Період лікування	Група хворих		
	1.1 група (n=15)	2.1 група (n=15)	3.1 група (n=15)
Показники сАТ, мм рт. ст.			
До лікування	160,6±1,4	156,4±2,2	158,3±1,9
8 тижнів	135,5±0,9***	130,0±1,0***/*	124,0±1,5***/*
Показники дАТ, мм рт. ст.			
До лікування	93,6±1,3	94,5±0,9	93,5±0,9
8 тижнів	83,02±1,2***	81,02±1,1***	75,7±0,7***/***
Показники $АТ_{сер.}$, мм рт. ст.			
До лікування	122,1±1,2	123,5±0,9	122,0±1,2
8 тижнів	102,7±1,1***	102,7±0,8***	102,2±0,8***
Показники СНС сАТ (%)			
До лікування	6,38±0,47	6,77±0,35	6,68±0,44
8 тижнів	11,47±0,36***	13,51±0,33***/*	15,86±0,44***/*/**
Показники СНС дАТ (%)			
До лікування	6,47±0,43	6,97±0,54	7,93±0,31
8 тижнів	11,78±0,22***	13,92±0,23***/*	16,86±0,53***/***
Показники sІП (сАТ)			
До лікування	363,5±11,2	394,7±9,6	373,4±12,7
8 тижнів	308,4±9,3***	314,7±9,0***	261,6±12,9***/*/**
Показники sІП (дАТ)			
До лікування	192,5±7,0	209,5±5,3	194,6±5,3
8 тижнів	133,5±7,4***	111,0±4,4***	80,9±4,7***/*/**
Показники sГЧІ (сАТ)			
До лікування	70,5±3,3	67,5±2,7	71,6±3,2
8 тижнів	63,0±3,4***	51,5±2,2***/*	41,0±3,2***/*
Показники sГЧІ (дАТ)			
До лікування	53,7±2,7	61,5±1,8	63,1±2,1*
8 тижнів	45,5±2,2***	38,8±2,0***	30,7±2,1***/*/**

Примітки:
1) * позначено показники, для яких виявлено статистично значущу (p<0,05) відмінність від групи 1.1 у відповідний період;
2) ** позначено показники, для яких виявлено статистично значущу (p<0,05) відмінність від групи 2.1 у відповідний період;
3) *** позначено показники, для яких виявлено статистично значущу (p<0,05) відмінність від значення показника до лікування.

Угорщина), в якому використовується осцилометричний метод вимірювання АТ. Установку апарату проводили між 8.00 і 9.00 годинами на середню третину плеча недомінантної руки. Тривалість моніторування складала 25,3±0,7 год. Інтервал між вимірюваннями в денний час (з 6.00 до 22.00 год) — 15 хв, в нічний (з 22.00 до 6.00 год) — 20 хв. При помилці вимірювання автоматично проводився одноразовий повтор через 2 хв. Загальна кількість автоматичних вимірювань — не менше 90. Результати моніторингу враховувалися за наявності не менше 80% вимірювань, що вдалися.

Аналізувалися наступні показники ДМАТ: середній систолічний (сАТ), діастолічний (дАТ), середній (АТ сер.) артеріальний тиск за добу. Добовий ("циркадний") ритм АТ оцінювали за ступенем нічного зниження (СНЗ) АТ, який є різницею між рівнем АТ (сАТ і дАТ відповідно) вдень і вночі. У більшості людей коливання АТ мають двофазний ритм, для якого характерне нічне зниження АТ як у нормотоніків, так і у гіпертоніків, і величина його може варіювати індивідуально. Вираженість двофазного ритму АТ оцінюється за перепадом "день-ніч" або за добовим індексом (ДІ) для сАТ і дАТ. ДІ, що відображає варіабельність артеріального тиску, представляє різницю між середніми значеннями АТ в денний і нічний час у відсотках. Нормальні значення "Добового індексу" — 10-25%, тобто середній рівень нічного АТ повинен бути не менше, ніж на 10% нижче за середньоденний. Оптимальним вважається нічне зниження тиску на 10-22%. Таке зниження АТ вночі є невід'ємною частиною циркадного ритму і не залежить від середнього значення АТ в денні години. Також аналізувалися інтегральні показники перевантаження організму тиском: гіпертонічний часовий індекс (ГЧІ), який показує, в якому відсотку вимірювань АТ був вищим за норму, та індекс площ (ІП), по якому можна судити про гіпертонічне навантаження, яке діє на організм (тобто протягом якого часу спостерігається підвищений АТ і на скільки, в середньому, він перевищує верхню межу нормального діапазону). Оскільки площа залежить не тільки від величини підйому тиску, але і від тривалості епізоду, це необхідно враховувати при аналізі денних і нічних епізодів і порівняльній оцінці ІП у процесі лікування. ІП в сукупності з ГЧІ дозволяє судити про ефективність антигіпертензивної терапії. Періоди моніторування були розділені на етапи день/ніч відповідно до неспання/сон.

Результати оцінювали згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів по профілактиці і лікуванню АГ (2004), а також Європейського товариства гіпертензії і Європейського товариства кардіологів (2003).

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів досліджень зміни показників добового профілю артеріального тиску (табл. 1) свідчить, що у хворих, які отримували стандартну антигіпертензивну (периндоприл + кандесартан) фармакотерапію (група 1.1) та таку, що додатково до стандартної включала розиглітазон (група 2.1) і розиглітазон + тіотриазолін (група 3.1), до початку лікування показники сАТ і дАТ не відрізнялися (p>0,05).

У процесі лікування показники АТ, sІП, sГЧІ (як сАТ, так і дАТ) знижувалися (p<0,05) у всіх групах. Показники ж СНС (як сАТ, так і дАТ), відповідно, підвищувалися (p<0,05). При цьому слід зазначити, що через 8 тижнів після початку лікування середні значення практично всіх показників (для діастолічного тиску) для хворих груп 1.1 та 1.2 статистично значущо не відрізняються (p>0,05). Це свідчить про те, що ефективність лікування у групі хворих, які отримували стандартну антигіпертензивну фармакотерапію, і у групі пацієнтів, які додатково до стандартної отримували розиглітазон, за цими показниками не відрізнялась.

Якщо ж порівнювати середні значення показників хворих групи 3.1 через 8 тижнів після початку лікування з іншими групами, то за більшістю показників АТ, sІП, sГЧІ та СНС (як для систолічного, так і для діастолічного тиску) слід відмітити статистично значущо (p<0,05) кращі результати, ніж у групах 1.1 та 2.1. Це свідчить про те, що включення у стандартну антигіпертензивну фармакотерапію розиглітазон + тіотриазолін сприяють більш вагомому антигіпертензивному ефекту. Ці дані корегують з отриманими нами раніше результатами динаміки амбулаторного АТ у даного контингенту хворих [13].

Отримані результати динаміки показників ДМАТ у різних груп хворих, можливо, пов'язані з подоланням гіперактивації САС і РАС, що показано нами раніше [12]. Найбільша ефективність у подоланні гіперактивації симпатоадреналової і ренін-ангіотензинової систем через 16 тижнів лікування спостерігається у хворих, які у складі стандартної терапії (периндоприл + кандесартан) додатково отримували розиглітазон + тіотриазолін. Це проявлялося у статистично значущому (p<0,05) зниженні показників рівня альдостерону у плазмі крові, активності реніну плазми крові і добової екскреції норадреналіну із сечею у порівнянні з групою пацієнтів, які отримували тільки стандартну терапію, а також у статистично значущому (p<0,05) зниженні активності реніну плазми крові у порівнянні з групою, що отримувала додатково до стандартної терапії розиглітазон.

ВИСНОВОК

Встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю, статистично значуще (p<0,05) покращення результатів більшості показників добового профілю артеріального тиску (середній систолічний і діастолічний артеріальний тиск за добу, ступінь нічного зниження артеріального тиску, добовий індекс для систолічного і діастолічного артеріального тиску, а також інтегральні показники: гіпертонічний часовий індекс і індекс площ) забезпечується додаванням до стандартної антигіпертензивної терапії (периндоприл + кандесартан) метаболітотропних препаратів — тіотриазоліну і розиглітазону.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ахметзянова Э.Х., Аллабердина Д.У. //Рос. кардиол. журн. — 2006. — №1. — С. 25-28.*
2. *Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Кетинг Е.В. и др. //Вісник невідкладної відновної медицини. — 2003. — №4. — С. 614-617.*
3. *Волов Н.А., Кокорин В.А., Люсов В.А. //Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, №19. — С. 16-18.*
4. *Кириченко А.А. //Практикующий врач. — 2003. — №1. — С. 31-37.*
5. *Корнеева О.Н., Драпкина О.М. //Рос. кардиол. журн. — 2006. — №5. — С. 34-38.*
6. *Кукес В.Г., Семенов А.В., Сычев Д.А. //Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, №20. — С. 48-54.*
7. *Кукес В.Г., Семенов А.В. //Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, №27. — С. 34-38.*
8. *Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. — Донецк.: "Папакица Е.К.", 2006. — 214 с.*
9. *Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и др. Метаболитотропные препараты. — Запорожье, 2007. — 309 с.*
10. *Мельник М.В. //Кардиол. — 2000. — №8. — С. 26-32.*
11. *Мельник М.В., Рыбкина Т.Е., Чубаров М.В. и др. //Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, №21. — С. 16-19.*
12. *Нальотова О.М. //Клінічна фармація. — 2009. — Т. 13, №2. — С. 9-13.*

13. *Нальотова О.М., Гринь В.К., Гур'янов В.Г. //Клінічна фармація. — 2009. — Т. 13, №3. — С. 13-17.*
14. *Чазова И.Е., Мычка В.Б., Сергиенко В.Б. и др. //Артериальная гипертензия. — 2002. — Т. 8, №6. — С. 202-205.*
15. *Chu C.M., Cosper P., Orio F. et al. //Am. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 194, №1. — P. 100-104.*
16. *Carnevale Schianca G.P., Castello L., Rapetti R. et al. //Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Dis. — 2006. — Vol. 16, №5. — P. 339-344.*
17. *Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. //Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111-1115.*
18. *Elliott W.J. //Curr. Probl. Cardiol. — 2007. — Vol. 32, №4. — P. 201-259.*
19. *Goodfriend T.L. //Hypertension. — 2007. — Vol. 49, №4. — P. 763-764.*
20. *LaRosa J.C. //Women Health Issues. — 2000. — Vol. 10, №2. — P. 161-165.*

Адреса для листування: 83003, м. Донецьк,
пр. Ілліча, 16. Тел. (62) 385-95-00.
Донецький національний медичний університет
ім. М.Горького

Надійшла до редакції 15.03.2010 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **ципрофлоксацин** (Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони. Код АТС J 01 M A 02)

Хворій С. (56 років) з діагнозом: хронічний пієлонефрит було призначено препарат, діючою речовиною якого є ципрофлоксацин (перорально по 500 мг 2 рази на день). Через 1 годину після першого прийому препарату, діючою речовиною якого є ципрофлоксацин, у хворої з'явились свербіж, еритематозні висипання на тулубі та кінцівках, підвищення температури тіла до 39°С. Одночасно хвора приймала йогурт, канефрон. Препарат, діючою речовиною якого є ципрофлоксацин, було відмінено. Реакцію купірували за допомогою димедролу, ренальгану, кларитину. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків.

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

Інформація надійшла від Дніпропетровського регіонального відділення ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України.

Просимо про виникнення будь-якої підозрюваної побічної дії при застосуванні ліків обов'язково повідомляти у відділ фармакологічного нагляду ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України за адресою: 01042, м. Київ, вул. Чигоріна, 18, тел./факс 286-7505, email: vigilance@pharma-center.kiev.ua.

ДОСЛІДЖЕННЯ СПОЖИВАННЯ АНТИБІОТИКІВ ГРУПИ ЦЕФАЛОСПОРИНІВ, ПРЕДСТАВЛЕНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Л.В.Яковлєва, О.В.Матвєєва, Н.О.Матяшова*

Національний фармацевтичний університет
Державний фармакологічний центр МОЗ України*

Ключові слова: цефалоспоринові антибіотики; раціональне використання; оцінка споживання лікарських засобів; формальний VEN-аналіз; формулярний довідник

Проаналізована структура фармацевтичного ринку антибіотиків групи цефалоспоринів в Україні. Проведена оцінка споживання цефалоспоринів на підставі амбулаторного споживання препаратів протягом трьох років по всій території України у натуральному, грошовому виразі та за допомогою АТС/DDD-методології. Остання рекомендована ВООЗ для оцінки споживання лікарських засобів, яким присвоєний код АТС, та оцінки споживання лікарських препаратів у реальних дозах незалежно від вартості упаковки, лікарської форми та виробника. Також для всіх досліджуваних препаратів було визначено рівень доведеної ефективності і проведено порівняльний аналіз наявності цефалоспоринів у Формулярних довідниках України, Великобританії та Російської Федерації. У результаті проведеного дослідження встановлено, що найбільш споживаними препаратами є лікарські засоби на основі п'яти міжнародних непатентованих назв, які відносяться до різних поколінь цефалоспоринових антибіотиків: цефтриаксон, цефотаксим, цефазолін, цефалексин та цефуроксим.

Цефалоспоринові антибіотики застосовуються в клінічній практиці близько 40 років. За цей час було синтезовано більше 50 сполук. Завдяки високій ефективності та низькій токсичності цефалоспоринові антибіотики посідають одне з перших місць по частоті клінічного використання серед всіх антибактеріальних засобів.

В останні роки спостерігається тенденція до зниження ефективності цефалоспоринів у результаті значного поширення в медичних закладах госпітальних штамів мікроорганізмів зі зниженою чутливістю або стійких до цих антибіотиків [5].

Нераціональна антимікробна терапія спричиняє підвищення частоти розвитку побічних реакцій, ріст бактеріальної резистентності, що є причиною подовження часу госпіталізації, а також обумовлює необхідність призначення інших лікарських засобів для лікування основного захворювання та усунення наслідків неправильно обраного антибіотика. Все це збільшує вартість лікування, а якщо врахувати кількість таких хворих, то відповідно значно підвищує витрати держави на охорону здоров'я.

Проведення порівняльного аналізу споживання лікарських засобів і зіставлення цих результатів з даними про ефективність і ступінь їхньої важливості при лікуванні захворювань дозволяє оцінити, чи є лікарська терапія раціональною, виявити проблеми в області використання лікарських препаратів, а також визначити шляхи усунення цих проблем.

Метою даного дослідження є оцінка споживання цефалоспоринових антибіотиків на підставі аналізу амбулаторного споживання досліджуваних лікарських засобів протягом 2006-2008 років по всій території України.

Матеріали та методи

Матеріалами дослідження є дані аналітичної системи дослідження фармацевтичного ринку "Фармстандарт" компанії "МОРІОН" за обсягом споживання цефалоспоринових антибіотиків у натуральних та грошових одиницях за три роки: 2006, 2007, 2008. Для оцінки споживання лікарських засобів застосовано АТС/DDD-методологію та VEN-аналіз.

Завдання дослідження включали:

- аналіз асортименту українського ринку цефалоспоринових антибіотиків;
- проведення формального VEN-аналізу препаратів даної групи;

Л.В.Яковлєва — доктор фармац. наук, професор, завідувачка кафедри фармакоекономіки, завідувачка Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

О.В.Матвєєва — канд. мед. наук, начальник управління післяреєстраційного моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів Державного фармакологічного центру МОЗ України (м. Київ)

Таблиця 1

Структура українського ринку антибіотиків цефалоспоринового ряду

Міжнародна непатентована назва	Кількість препаратів		
	усього на ринку	з них імпортних	з них вітчизняних
I покоління			
Цефазолін	20	12	8
Цефалексин	8	5	3
Цефадроксил	3	2	1
II покоління			
Цефуроксим	19	13	6
III покоління			
Цефотаксим	17	10	7
Цефтриаксон	25	18	7
Цефоперазон	6	2	4
Цефтазидим	11	7	4
Цефіксим	6	5	1
Цефподоксим	2	1	1
Цефтибутен	1	1	-
IV покоління			
Цефепім	9	8	1
Цефпіром	1	—	1
УСЬОГО	128	84	44

Таблиця 2

Формальний VEN-аналіз: наявності досліджуваних лікарських засобів у нормативних документах

Міжнародна непатентована назва	Наявність у Національному переліку основних ЛЗ і ВМП	Основні лікарські засоби Зразковий перелік ВООЗ (15-е видання
Цефтриаксон	V	V
Цефазолін	V	V
Цефотаксим	N	N
Цефалексин	N	N
Цефуроксим	N	N
Цефадроксил	N	N
Цефоперазон	N	N
Цефтазидим	V	V
Цефіксим	V	V
Цефподоксим	N	N
Цефтибутен	N	N
Цефепім	N	N
Цефпіром	N	N
Цефтобіпрол	N	N

- визначення рівня доведеної ефективності і проведення порівняльного аналізу наявності цефалоспоринів у Формулярних довідниках України, Великобританії та Російській Федерації;
- аналіз споживання цефалоспоринів за 2006, 2007, 2008 роки в трьох видах одиниць: у натуральному та грошовому виразі і в DDDs/1000 жителів України/день.

Результати та їх обговорення

Проведений аналіз фармацевтичного ринку антибіотиків групи цефалоспоринів свідчить, що в усьому світі є п'ять поколінь антибіотиків досліджуваної групи. На фармацевтичному ринку України представлені тільки чотири покоління цефалоспоринів.

До препаратів першого покоління відносяться 3 міжнародні непатентовані назви (МНН): "Цефазолін", "Цефалексин", "Цефадроксил". До препаратів другого покоління — "Цефуроксим". До препаратів третього покоління відносяться 7 МНН: "Цефотаксим", "Цефтриаксон", "Цефоперазон", "Цефтазидим", "Цефіксим", "Цефподоксим", "Цефтибутен". Четверте покоління препаратів представлене 2 МНН — "Цефепім" і "Цефпіром" [4, 5].

На основі 13 субстанцій на фармацевтичному ринку України у пропозиціях є 128 торгових найменувань лікарських препаратів. З них 44 вітчизняного і 84 імпортного виробництва. Препарати цефалоспоринів представлені у табл. 1.

Огляд фармацевтичного ринку показав, що лікарські засоби групи цефалоспоринів представлені переважно імпортними препаратами. Кількість пропозицій останніх на ринку перевищує пропозиції вітчизняних компаній-виробників у два рази. Найбільшу кількість пропозицій має лікарський препарат, що відноситься до третього покоління, цефтриаксон — 25 пропозицій, з них 18 імпортних і 7 вітчизняних фармацевтичних компаній.

Наступним завданням дослідження було проведення формаль-

Таблиця 3

Результати порівняльного аналізу переліків міжнародних непатентованих назв цефалоспоринів у Формулярних довідниках України, Великобританії та Російської Федерації

МНН	Наявність у Національному формулярі України	Наявність у Британському Національному формулярі	Наявність у формулярі Російської Федерації (рівень доказовості)
Цефтриаксон	+	+	+ А
Цефазолін	+	—	+ А
Цефотаксим	+	+	+ А
Цефалексин	+	+	—
Цефуроксим	+	+	+ А
Цефадроксил	+	—	—
Цефоперазон	+	—	+ А
Цефтазидим	+	+	+ А
Цефіксим	+	+	—
Цефподоксим	+	+	—
Цефтибутен	+	—	—
Цефепім	+	—	+ А
Цефпіром	—	—	—
Цефрадин	—	+	—

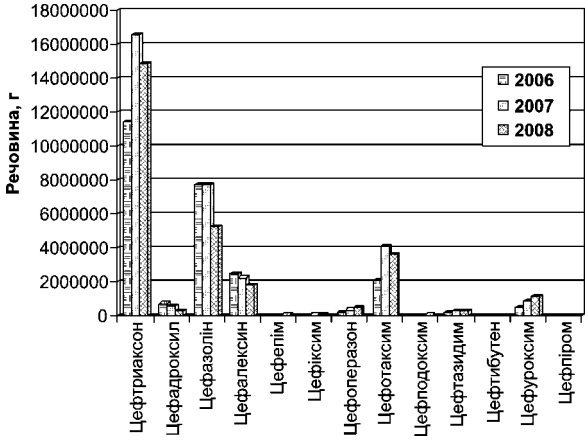


Рис. 1. Діаграма споживання цефалоспоринів у натуральних одиницях

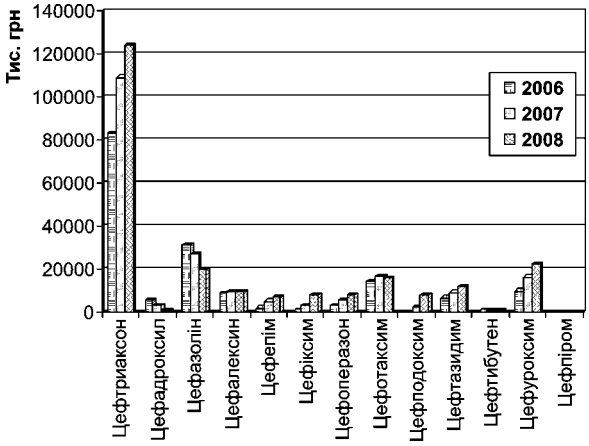


Рис. 2. Діаграма споживання цефалоспоринів у грошових одиницях

ного VEN-аналізу на підставі Національного переліку основних лікарських засобів і виробів медичного призначення, затвердженого Постановою КМУ від 25 березня 2009 р. №333 "Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення", і зразкового переліку ВООЗ "Основні лікарські засоби" (15-й перелік, березень 2007 р.) (табл. 2).

У результаті аналізу встановлено, що переважно цефалоспорини третього покоління на основі трьох МНН (цефтриаксон, цефтазидим, цефіксим) присутні у всіх нормативних документах і відповідно є життєво необхідними препаратами. Пріоритет у виборі завжди повинен віддаватися на користь цих лікарських препаратів.

Результати порівняльного аналізу наявності досліджуваних препаратів у Державному формулярі лікарських засобів України, у Британському національному формулярі та у Довіднику лікарських засобів Формулярного комітету РФ, представлені в табл. 3, показали, що тільки чотири МНН цефалоспоринів включені у Формуляри всіх трьох країн і мають найвищий рівень доведеної ефективності — рівень "А". З них три МНН відносяться до третього покоління цефалоспоринових антибіотиків (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим) і тільки один препарат (цефуроксим) є представником другого покоління досліджуваної групи препаратів. Це свідчить про високу доведену ефективність зазначених лікарських препаратів і їх широке застосування в міжнародній медичній практиці.

На наступному етапі для всіх досліджуваних препаратів, представлених на ринку України, був розрахований обсяг споживання у натуральному та грошовому виразі (рис. 1, 2) та в DDDs/1000 жителів України/день (табл. 4), що дозволило простежити і порівняти динаміку споживання цефалоспоринів за зазначений період.

Таблиця 4

Аналіз споживання антибіотиків групи цефалоспоринів в Україні в DDDs/1000 жителів /день за 2006-2008 рр.

Назва препарату	Рік	DDD, г	DDDs/1000 /день
Цефтриаксон	2006	2	0,33
	2007		0,48
	2008		0,44
Цефадроксил	2006	2	0,017
	2007		0,016
	2008		0,0086
Цефазолін	2006	3	0,149
	2007		0,15
	2008		0,10
Цефалексин	2006	2	0,07
	2007		0,066
	2008		0,054
Цефепім	2006	2	0,001
	2007		0,002
	2008		0,0027
Цефіксим	2006	0,4	0,005
	2007		0,012
	2008		0,02
Цефоперазон	2006	4	0,003
	2007		0,005
	2008		0,007
Цефотаксим	2006	4	0,03
	2007		0,059
	2008		0,053
Цефподоксим	2006	0,4	0,00013
	2007		0,003
	2008		0,01
Цефтазидим	2006	4	0,003
	2007		0,004
	2008		0,005
Цефтибутен	2006	0,4	0,0012
	2007		0,0014
	2008		0,0011
Цефуроксим	2006	3	0,01
	2007		0,017
	2008		0,023
Цефпіром	2006	4	0,0000035
	2007		0,000021
	2008		0,000042

У результаті проведеного аналізу були отримані наступні дані:

- найбільші обсяги споживання характерні для препаратів цефтриаксон, цефазолін, цефуроксим, цефотаксим, цефалексин. Таким чином, переважно препарати третього й першого покоління займають провідні позиції у використанні;
- динаміка споживання препаратів: цефепім, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим, цефтазидим, цефуроксим, цефпіром залишається позитивною за весь період проведеного дослідження, тобто зростає;
- споживання препаратів цефотаксим і цефтибутен у 2007 р. відносно 2006 р. збільшується, а в 2008 р. споживання цих ЛЗ зменшується по всіх трьох показниках;
- споживання препарату цефадроксил знижується за весь період дослідження за всіма показниками. Показники споживання цефалексину також зменшуються в натуральних одиницях і в DDDs/1000 мешканців/день як в 2007, так і в 2008 році. Цефадроксил і цефалексин відносяться до препаратів першого покоління. Зниження попиту на дані ЛП пов'язане з появою нових цефалоспоринів, що володіють широким спектром антибактеріальної дії, мають сприятливий профіль безпеки, а також менший ступінь розвитку антибіотикорезистентності. Ці якості й визначають найбільшу ефективність препаратів останніх поколінь у порівнянні з препаратами першого покоління [6, 8];
- споживання цефтриаксону в 2007 р. збільшується, а в 2008 р. спостерігається зниження споживання в натуральних одиницях і в DDDs/1000 жителів/день, при цьому в грошових одиницях відзначається їхнє збільшення, що пов'язано з ростом ціни на препарати в 2008 р., а також нестабільною економічною ситуацією. Незважаючи на це, цефтриаксон залишається абсолютним лідером за обсягом споживання як у натураль-

них, так і в грошових одиницях. Це пов'язано з тим, що цефтриаксон перевершує всі інші цефалоспорини для парентерального введення по тривалості періоду напіввиведення (8,5 год у дорослих і 5-18 год у дітей) і за ступенем проникнення в органи і тканини. До переваг препарату відноситься й подвійний шлях екскреції, що спричиняє необхідність корекції дози тільки при одночасній нирковій і печінковій недостатності, а також практично повна біодоступність при внутрішньом'язовому введенні [5]. Широкий спектр антимікробної активності, бактерицидна дія, вигідні фармакокінетичні властивості, сприятливий профіль побічних реакцій і добра переносимість спричиняють зручність і безпеку застосування цефтриаксону по широкому колу показань.

ВИСНОВКИ

Ретроспективний аналіз споживання цефалоспоринових антибіотиків протягом трьох років дозволив встановити, що найбільш споживаними препаратами є ті, що відносяться до третього покоління — цефтриаксон і цефотаксим, до першого — цефазолін і цефалексин, до другого — цефуроксим. При цьому ці лікарські засоби включені до Національного формуляру України та на основі даних Довідника лікарських засобів Формулярного комітету РФ мають найвищий рівень доведеної ефективності, крім цефалексину. До категорії життєво необхідних відносяться два препарати — цефтриаксон і цефазолін. Таким чином, протягом останніх трьох років в Україні використовуються препарати з високим рівнем доведеної ефективності. Але цих даних недостатньо, щоб судити про якість лікувального процесу. Для цього необхідно аналізувати адекватність призначених лікарських препаратів, дози та сумісність. Надалі передбачається порівняти аналіз споживання цефалоспоринових антибіотиків з розвитком побічних реакцій, пов'язаних з їх застосуванням, що так само дозволить зробити висновки про раціональність терапії, а також порівняти обсяг застосування цих антибіотиків в Україні з використанням їх у країнах Європи.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Введение в исследование потребления лекарственных средств [Электронный ресурс] / [Авт. перевода Ф.Снегирёв] //Еженедельник "Аптека". — 2004. — № 435 (14). — Режим доступа к журн.: http://www.apteka.ua/online/20503/*
2. *Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). — М.: Ньюдиамед, 2004. — 404 с.*
3. *Кармалита Е.Е., Юрьев К.Л. //Укр. мед. часопис. — 2008. — №1 (63). — С. 8-10.*
4. *Компендиум 2007 — Лекарственные препараты: справочник в 2-х т. / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2007. — 2270 с.*
5. *Яковлев В.П., Яковлев С.В., Александрова И.А. и др. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. В.П.Яковлева, С.В.Яковлева. — М.: Литтера, 2003. — 1008 с.*
6. *Яковлев С.В. Современное значение цефалоспоринов при лечении инфекций в стационаре // Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. Социально-значимые заболевания. — 2005. — Т. 13, №10. — С. 10-15.*
7. *Anatomical therapeutic Chemical (ATC) classification index including defined daily doses (DDDs) for plain substances / WHO //Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. — 1999. — P. 23-33.*
8. *British National Formulary BMJ Publishing Group Ltd and Royal Pharmaceutical Society Publishing. — London, 2008. — P. 295.*
9. *Nelson L., Flomenbaum N., Goldfrank L., Hoffman R. Antibiotics, antifungals, and antivirals. — New York: McGraw-Hill, 2006. — P. 847-850.*

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 714-27-15.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 09.02.2010 р.

АНАЛІЗ РИНКУ ПОЛІВІТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ

Л.І.Вишневська, К.О.Хохлова

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

Ключові слова: офтальмологія; комплексні вітаміни; фармацевтичний ринок

Результати проведеного аналізу виявили, що асортимент лікарських препаратів для офтальмології системної дії вкрай обмежений і представлений 3 препаратами закордонного і 1 препаратом вітчизняного виробництва. Визначений рівень доступності комплексних вітамінів для профілактики офтальмопатологій за допомогою розрахунку коефіцієнта адекватоспроможності, який показав, що препарат "Оптикс" (виробництва "Київський вітамінний завод", Україна), таблетки з економічної точки зору є більш доступним для населення України, ніж закордонні аналоги. Визначена відсутність офтальмологічних фітотерапевтичних засобів на фармацевтичному ринку України, тому напрямок по розробці вітчизняних якісних і доступних препаратів рослинного походження для профілактики і лікування офтальмологічних захворювань є актуальним.

Надлишкова сонячна радіація, надмірний контакт з комп'ютером, хронічні нервові стреси, їжа, що провокує гіперглікемію, несприятливий стан екологічного середовища призводять до епідемії захворювань очей, серед яких лідирують катаракта, глаукома, діабетична ретинопатія, дегенерація макули. Для лікування різноманітних захворювань очей, при яких спостерігається зниження гостроти зору, пропонуються хірургічні та консервативні методи, у тому числі вітамінотерапія [1, 3, 5, 7, 8, 9].

Нашим завданням було проведення моніторингу лікарських препаратів на ринку України, які застосовуються для комплексного лікування і профілактики в офтальмології. та аналіз їх цін. Об'єктом дослідження були пропозиції виробників і постачальників фармацевтичної продукції, наявні в прайс-листах спеціалізованого періодичного видання "Щотижневик Аптека" за 2008 рік та перші 9 місяців 2009 року.

Методи дослідження

У ході роботи були використані методи маркетингових досліджень: кабінетні дослідження, а також загальнонаукові та аналітико-прогностичні методи. Аналіз асортименту здійснено на підставі матеріалів Державного реєстру ЛЗ України.

Результати та їх обговорення

На початок 2008 р. в Україні зареєстровано 4 полівітамінних препарати для використання в офтальмології в різних формах випуску та різного фасування двох фірм-виробників з двох країн світу (табл.). Дані лікарські засоби згідно з класифікаційною системою АТС входять до групи А11 — вітаміни. Проведений аналіз цін оптових постачальників показав, що серед зареєстрованих препаратів на ринок надходить лише 58,3% пропозицій [2].

Нами був розрахований коефіцієнт ліквідності C_{liq} ціни, який відображає ступінь розвитку конкуренції на конкретному сегменті ринку в певний час і характеризує доступність лікарських засобів для широких верств населення [4, 6].

Коефіцієнт ліквідності ціни розраховується за формулою:

$$C_{liq} = ((Ц_{max} - Ц_{min}) / Ц_{min}),$$

де: C_{liq} — коефіцієнт ліквідності ціни;
$Ц_{max}$ — ціна максимальна;
$Ц_{min}$ — ціна мінімальна.

Розраховані значення C_{liq} свідчать про те, що найбільшу ліквідність мають ціни на препарат "Мультимакс візіон", Unipharm, США у формі таблеток, покритих оболонкою №30 і №60, а найменша ліквідність спостерігається у ціни на препарат "Вітрум форайз", Unipharm, США у формі таблеток, покритих оболонкою №30 і №60. За даними аналізу, для всіх препаратів спостерігалося значне підвищення C_{liq} у четвертому кварталі 2008 р. та у першому кварталі 2009 р., а у період з грудня 2008 р. по березень 2009 р. 28,6% позицій мали C_{liq} більше 1 (рис. 1).

Наступним етапом нашої роботи було дослідження основних факторів, які впливають на динаміку цін і C_{liq}. За досліджува-

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

Таблиця

Полівітамінні препарати для профілактики і комплексного лікування, зареєстровані в Україні

Назва	Форма випуску	Номер	Виробник, країна
Оптикс	табл. п/плівк. обол. контейнер	60*	КВЗ, Україна
	табл. п/плівк. обол. блістер	10*, 30, 60*	
Мультимакс візіон	табл. п/о	30, 60, 90*	Unipharm, США
Вітрум форайз	табл. п/о	30, 60	Unipharm, США
Вітрум форайз форте	табл. п/о фл.	30, 60	Unipharm, США
	табл. п/о блістер	10*	

Примітка: * — пропозиції препаратів від оптових постачальників на ринку відсутні.

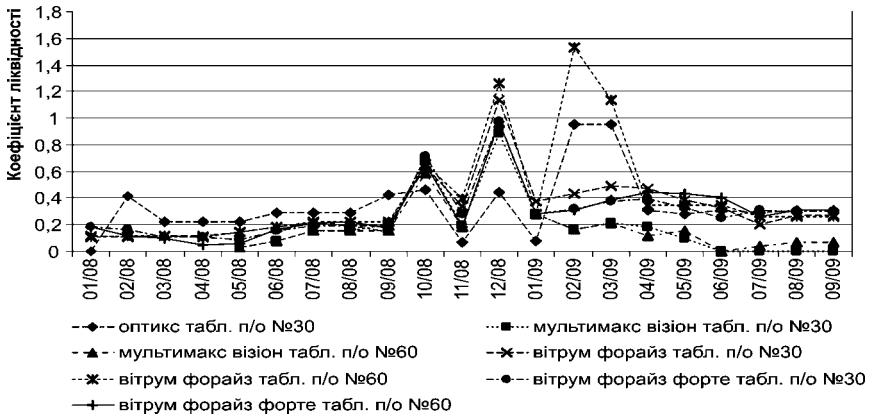


Рис. 1. Динаміка змін коефіцієнта ліквідності на полівітамінні препарати для очей

ний період (2008 рік — перші 9 місяців 2009 року) спостерігалося значне підвищення цін, які для препарату виробництва КВЗ "Оптикс" у формі таблеток зросли у 3 рази (від 15,55 грн до 47,1 грн). Ціни на препарати імпортного виробництва зросли на 37,89-62,36%. Однією з основних причин підвищення цін на лікарські засоби став ріст курсу долара США, який розпочався у жовтні 2008 року. Даний скачок відразу відобразився на цінах препаратів. Відповідно з ростом курсу долара США з листопада 2008 року ціни на препарати "Мультимакс візіон", Unipharm, США, таблетки підвищились на 74,7-85,2%, а для препаратів "Вітрум форайз" та "Вітрум форайз форте" Unipharm, США, таблетки — на 69-86,5% і досягли максимуму у січні 2009 року. Для препарату "Оптикс", виробництва КВЗ, Україна, таблетки максимальне значення ціни спостерігалося у квітні 2009 року, а з жовтня 2008 року він подорожчав більше, ніж у 2 рази (рис. 2).

Наступним етапом дослідження став розрахунок коефіцієнта платоспроможності населення, який характеризує динаміку співвідношення ціни конкретного препарату і платоспроможності споживача [4, 6].

$$C_{a.s.} = (P_{сер.} / W_{a.w.}) \cdot 100\%,$$

де: $C_{a.s.}$ — коефіцієнт адекватоспроможності;

$P_{сер.}$ — середня ціна препарату за визначений період, грн;

$W_{a.w.}$ — середня заробітна плата за визначений період, грн.

Формула показує, що низький показник $C_{a.s.}$ забезпечує доступ-

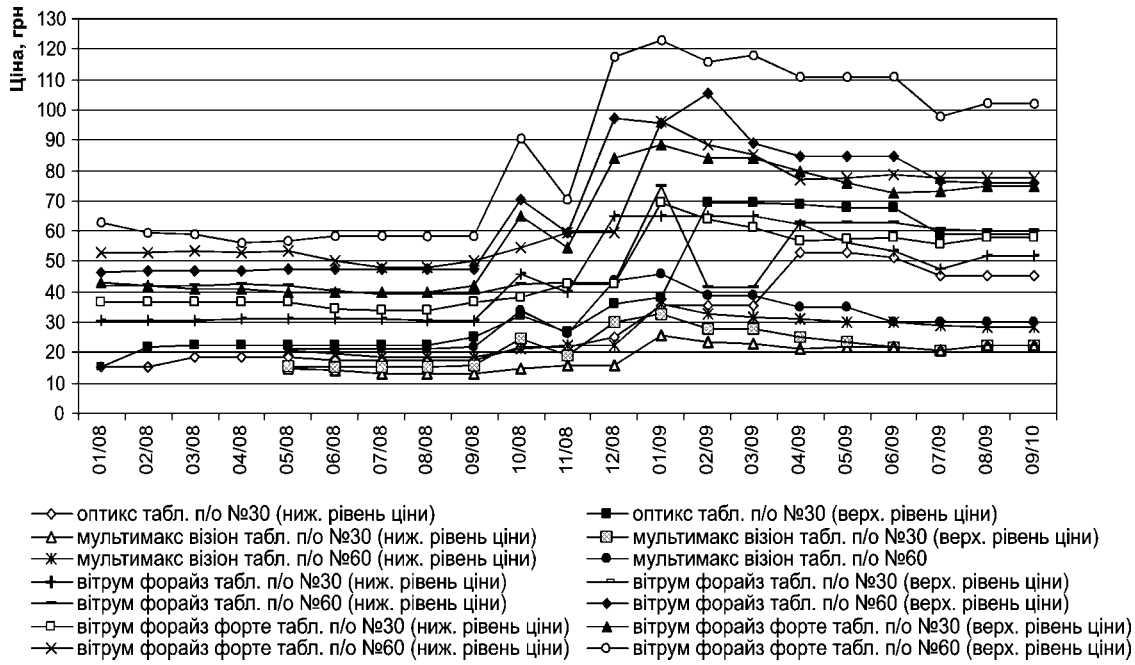


Рис. 2. Динаміка оптових цін комбінованих вітамінів для очей (нижній та верхній рівень ціни)

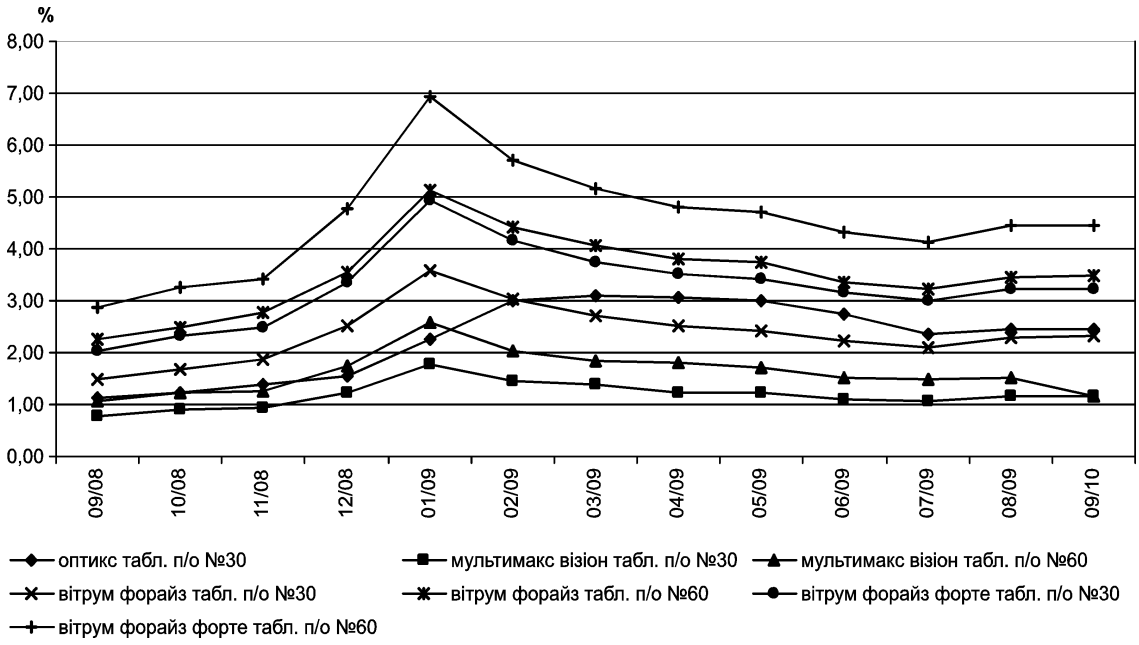


Рис. 3. Коефіцієнт адекватоспроможності на комбіновані вітаміни для очей в Україні

ність препарату і гарантує продаж в умовах низького платоспроможного попиту населення. Максимальні значення $C_{a.s.}$ для препаратів закордонного виробництва спостерігаються у січні 2009 року. Для препарату "Вітрум форайз форте", Unipharm, США, таблетки №60 $C_{a.s.}$ досягає значення 6,95% і характеризує його низьку доступність для населення України. Для вітчизняного препарату "Оптикс", КВЗ, Україна, таблетки максимальне значення $C_{a.s.}$ спостерігалося у березні 2009 року (3,10%), тобто він є більш доступним для населення України, ніж імпортні препарати. Препарат "Мультимакс візіон", Unipharm, США, таблетки характеризується найнижчими показниками $C_{a.s.}$, але пропозиції даного препарату не є постійними на ринку (починають надходити на ринок України у травні 2008 року) та надходять від 1-2 оптових фірм. Високі значення $C_{a.s.}$, які спостерігались на всі досліджувані препарати з жовтня 2008 до вересня 2009 року, свідчать, що рівень росту цін на препарати перевищував ріст заробітної плати за даний період (рис. 3).

Проведене дослідження показало, що асортимент лікарських препаратів для внутрішнього застосування для лікування і профілактики офтальмологічних захворювань вкрай обмежений; лікарські засоби на основі рослинних компонентів вітчизняного виробництва відсутні. Так, лише препарати "Вітрум форайз форте" та "Мультимакс візіон" виробництва Unipharm, США у формі таблеток містять у своєму складі рослинний компонент, а саме екстракт чорниці. Слід зазначити, що в Україні існує велика сировинна база чорниці, тому є актуальним напрямок по розробці вітчизняних якісних і доступних препаратів рослинного походження.

ВИСНОВКИ

1. Проведений аналіз виявив, що на українському фармацевтичному ринку асортимент комбінованих вітамінів для застосування в офтальмології вкрай обмежений і представлений 3 препаратами закордонного і 1 препаратом вітчизняного виробництва.

2. Проведені дослідження динаміки цін та визначений C_{liq} на лікарські засоби за 2008 рік та перші 3 квартали 2009 року виявили безпосередній вплив курсу долара США на ціни оптових постачальників.

3. Проведене дослідження $C_{a.s}$ визначеної групи лікарських засобів виявило, що препарат вітчизняного виробництва "Оптикс", КВЗ, Україна, таблетки з економічної точки зору є більш доступним для населення України, ніж закордонні аналоги.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бездетко П.А., Щадных М.А.//Провизор. — 2007. — №19. — С. 28-30.*
2. *Компендиум 2007 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.— К.: МОРИОН, 2007. — 2270 с.*
3. *Маслова Н.Ф., Крамаренко Е.А., Нестеренко Т.А. и др. //Фармаком. — 2007. — №2. — С. 83-85.*

4. *Немченко А.С., Жирова И.В. //Провізор. — 2004. — №17. — С. 14-17.*
5. *Петруни О.М. //Провізор. — 2008. — №19. — С. 26-27.*
6. *Подколзина М.В., Немченко А.С. //Провизор. — 2000. — №6. — С. 20-22.*
7. *Berendschot T. //Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2000. — Vol. 41, №11. — P. 3322-3326.*
8. *Brown G.S. //Trans. Am. Ophthalmol. Soc. — 1999. — Vol. 97. — P. 473-511.*
9. *Shibuya K., Scheele S., Boerma T. //Bull. of the World Health Organization. — 2005. — Vol. 83. — P. 722.*

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (57) 758-67-61.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 09.02.2010 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **ніцерголін** (Периферичні вазодилятатори. Код АТС С04А Е02)

Хворій Ф. (64 роки) з діагнозом: цукровий діабет II типу, середньої тяжкості, некомпенсований, дисциркуляторна енцефалопатія було призначено препарат, який містить ніцерголін (внутрішньовенно крапельно по 4 мг 1 раз на добу). На тлі введення препарату, який містить ніцерголін, у хворої виникли запаморочення, головний біль, слабкість. Одночасно хвора приймала берлітіон, бетасерк. Препарат, який містить ніцерголін, було відмінено, для корекції стану призначено церукал, димедрол. У минулому спостерігалась подібна реакція при застосуванні тренталу

Інформація надійшла від Запорізького регіонального відділення ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України.

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕФРАКЦІЇ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ ТА КОЛАГЕНУ ЯК ПОКАЗНИКІВ ХОНДРОМОДУЛЮЮЧОЇ ДІЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ АМІНОЦУКРІВ — ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ ТА ФЛАВОНОЇДУ КВЕРЦЕТИНУ У ЩУРІВ З ПОСТТРАВМАТИЧНИМ ОСТЕОАРТРИТОМ

К.О.Зупанець, Н.В.Дєдух, С.Б.Попов, І.А.Отрішко*

Національний фармацевтичний університет
ДУ "Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України*

Ключові слова: глюкозаміну гідрохлорид; N-ацетилглюкозамін; кверцетин; рефракція ГАГ; рефракція колагену; хондромодулююча дія

На моделі посттравматичного остеоартриту у щурів досліджено хондромодулюючу дію композиції на основі глюкозаміну гідрохлориду, N-ацетилглюкозаміну та кверцетину у порівняльному аспекті з її активними монокомпонентами — сумішшю аміноцукрів та кверцетином. У результаті проведених експериментальних досліджень відмічено достовірне підвищення показників рефракції ГАГ та колагену на різних ділянках суглобового хряща на фоні прийому досліджуваної композиції, що свідчить про підсилення їх ендогенного синтезу, тим самим забезпечуючи активацію регенераторних процесів та сприяючи реалізації хондропротекції. Відмічено фармакодинамічний синергізм компонентів у складі композиції на даній експериментальній моделі. Експериментально підтверджена протизапальна та хондромодулююча активність композиції на основі глюкозаміну гідрохлориду, N-ацетилглюкозаміну та кверцетину створює передумови для її подальшого вивчення у якості протизапального та хондромодулюючого засобу для використання у комплексній терапії пацієнтів з запально-деструктивним суглобовим синдромом.

Остеоартрит (ОА) — одне з поширених захворювань суглобів, проблема лікування якого залишається і дотепер повністю невирішеною [4].

Одними із ефективних складових патогенетичного лікування ОА, підтверджених вагомою доказовою базою, є застосування повільно діючих симптомомодифікуючих препаратів (хондропротекторів). Найбільш застосовуваними із даної групи є препарати на основі аміноцукрів глюкозаміну та хондроїтин сульфату. Не принижуючи безумовних переваг даних активних складових, втім слід зазначити, що за певних клінічних умов, зокрема при наявності вираженого запального синдрому, монотерапія даними засобами є неефективною. Тому досить часто терапія хондропротекторами за необхідності доповнюється, як правило, протизапальними засобами із групи НПЗП. Проте ризик розвитку проявів токсикодинаміки НПЗП, особливо у пацієнтів із групи ризику, досить високий (гастротоксичність, хондротоксичність та ін.). То ж на сьогодні актуальними є дослідження з метою пошуку та вивчення ефективних та безпечних поєднань засобів хондропротекторної дії з активними субстанціями, здатними потенціювати їх протизапальні властивості та, на відміну від більшості НПЗП, мати кращу переносимість та бути доступними хворим [7, 9, 10, 11, 14, 15].

Нами в серії проведених раніше досліджень обгрунтована доцільність комбінованого застосування аміноцукрів глюкозаміну — N-ацетилглюкозаміну та глюкозаміну гідрохлориду з флавоноїдом кверцетином. Показана протизапальна фармакодинамічна синергічність даного поєднання, а саме, вплив на різні ланки реалізації запальної реакції — ліпооксигеназний та циклооксигеназний шляхи метаболізму арахідонової кислоти [3, 5].

Метою даного дослідження стало експериментальне вивчення хондромодулюючої дії композиції на основі суміші аміноцукрів — глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну з кверцетином шляхом вивчення показників рефрак-

К.О.Зупанець — магістр клінічної фармації, здобувач кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Н.В.Дєдух — доктор біол. наук, професор, завідувачка лабораторії морфології сполучної тканини ДУ "Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України (м. Харків)

Таблиця 1

Рефракція глікозаміногліканів (nm) по території суглобового хряща щурів, які отримували досліджувану композицію, у порівнянні з кверцетином та сумішшю аміноцукрів (n=40)

Досліджуваний об'єкт	Показники рефракції (M±m)	
	поблизу дефекту	на віддаленні від дефекту
Інтактний контроль	по території хряща — 26,9±2,4	
Контрольна патологія	10,2±1,3 p<0,001	14,3±1,7 p<0,001
Композиція	22,7±2,4 p>0,05 p_1<0,001 p_2<0,01 p_3<0,05	28,4±2,3 p>0,05 p_1<0,001 p_2<0,001 p_3<0,01
Суміш аміноцукрів	15,1±1,4 p<0,001 p_1<0,05	8,9±1,4 p<0,05 p_1>0,05
Кверцетин	12,1±1,5 p<0,001 p_1>0,05	15,9±1,9 p<0,01 p_1>0,05

Примітки:
1) p — достовірність відмінностей відносно тварин групи інтактного контролю;
2) p_1 — достовірність відмінностей відносно тварин групи контрольної патології;
3) p_2 — достовірність відмінностей відносно тварин, які отримували кверцетин;
4) p_3 — достовірність відмінностей відносно тварин, які отримували суміш аміноцукрів.

ції ГАГ та колагену як маркерних показників реалізації регенераторних процесів у суглобі.

Матеріали та методи

Дослідження хондромодулюючої дії композиції на основі суміші аміноцукрів — глюкозаміну гідрохлориду, N-ацетилглюкозаміну та флавоноїду кверцетину проводили на моделі посттравматичного остеоартриту на 40 білих щурах-самцях віком 3 місяці масою 180-220 г [1, 2].

Тваринам під загальним наркозом (аміназин — 10 мг/кг, кетамін — 50 мг/кг) в асептичних умовах робили розріз шкіри, заднім доступом відкривали головку стегнової кістки та за допомогою зубного бору (діаметром 0,8 мм) виконували кістково-хрящовий дефект на глибину 1 мм. Рану пошарово ушивали (м'які тканини кетгутом, шкіру — шовком).

Через 1 добу після проведення операції тваринам починали введення досліджуваних об'єктів. Препарати вводили внутрішньошлунково спеціальним зондом впродовж 30 діб.

Оперованих тварин розділили на наступні групи: 1 група — контрольні (неліковані) тварини одержували розчинник (фізіологічний розчин) у еквівалентній кількості, як і дослідні тварини; 2 група — тварини, що одержували досліджувану композицію у дозі 81,85 мг/кг; 3 група — тварини, що одержували суміш аміноцукрів в дозі 61,39 мг/кг; 4 група — тварини, що одержували кверцетин у дозі 20,46 мг/кг.

Експерименти були виконані відповідно до правил "Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних і інших наукових цілях" [13].

Евтаназію щурів здійснювали шляхом передозування ефіру.

При дослідженні матриксу суглобового хряща враховували орієнтаційну упорядкованість і топографію розташування основних макромолекул матриксу суглобового хряща (ГАГ і колагену) при дослідженні результатів гістохімічних реакцій у поляризованому світлі з використанням мікроскопу "Polmy-A" [8]. Стан ГАГ оцінювали шляхом аналізу наявності або відсутності метахромазії, а також її яскравості. Враховували наявність і вираженість рефракції (подвійного променепереломлення): для ГАГ — за гістохімічною реакцією з толуїдиновим синім (при pH 2,5) [16] та для колагену — з пікросиріусом червоним [12].

Одержані результати оброблялись методами варіаційної статистики з використанням крите-

Таблиця 2

Рефракція колагену (nm) по території суглобового хряща щурів, які отримували досліджувану композицію, у порівнянні з кверцетином та сумішшю аміноцукрів (n=40)

Досліджуваний об'єкт	Показники рефракції (M±m)	
	поблизу дефекту	на віддаленні від дефекту
Інтактний контроль	по території хряща — 36,7±2,4	
Контрольна патологія	19,5±2,4 p<0,001	22,3±2,1 p<0,001
Композиція	28,7±2,1 p<0,05 p_1<0,05 p_2<0,01 p_3>0,05	37,5±2,6 p>0,05 p_1<0,001 p_2<0,01 p_3<0,05
Суміш аміноцукрів	24,6±1,7 p<0,001 p_1>0,05	28,4±1,9 p<0,05 p_1<0,05
Кверцетин	20,3±1,8 p<0,001 p_1>0,05	25,6±2,2 p<0,01 p_1>0,05

Примітки:
1) p — достовірність відмінностей відносно тварин групи інтактного контролю;
2) p_1 — достовірність відмінностей відносно тварин групи контрольної патології;
3) p_2 — достовірність відмінностей відносно тварин, які отримували кверцетин;
4) p_3 — достовірність відмінностей відносно тварин, які отримували суміш аміноцукрів.

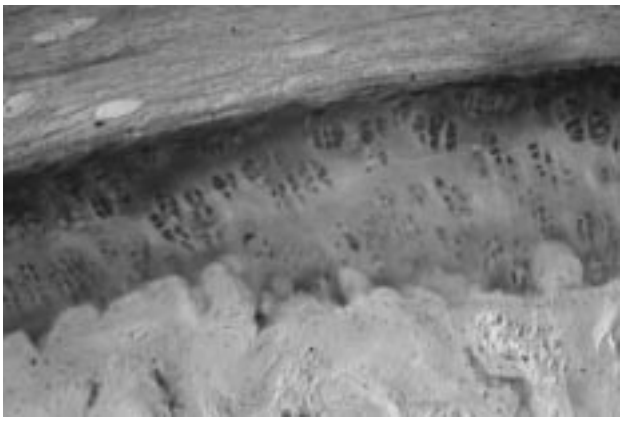


Рис. 1. Нерівномірність метахромазії ГАГ у суглобовому хрящі на віддаленні від дефекту. Світлова мікроскопія. Толуїдиновий синій (pH — 2,5). 30-а доба. Контрольна патологія. Polmy-A. Зб. 280.

ріїв Фішера-Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм [6].

Результати та їх обговорення

Аналізуючи показники нелікованих тварин з контрольною патологією, ми відмітили досить низькі значення рефракції ГАГ, особливо поблизу дефекту. Так, відносно тварин із групи інтактного контролю рефракція ГАГ була меншою у 2,64 рази (табл. 1). Рефракція колагену також була знижена у тварин з контрольною патологією у 1,88 рази при порівнянні з інтактним контролем (табл. 2). Це свідчить про досить вагомі деструктивні зміни, що спостерігались на різних ділянках суглоба щурів при відсутності лікування на 30 добу.

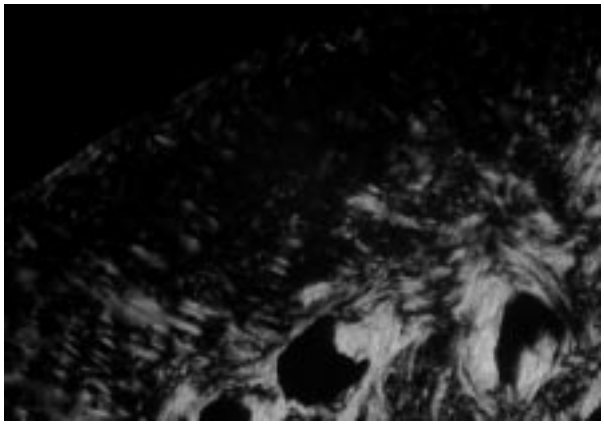


Рис. 2. Нерівномірність рефракції колагену у хрящі, який кальцифікується, та у некальцифікованому суглобовому хрящі. Поляризоване світло. Пікросиріус червоний. 30-а доба. Контрольна патологія. Polmy-A. Зб. 280

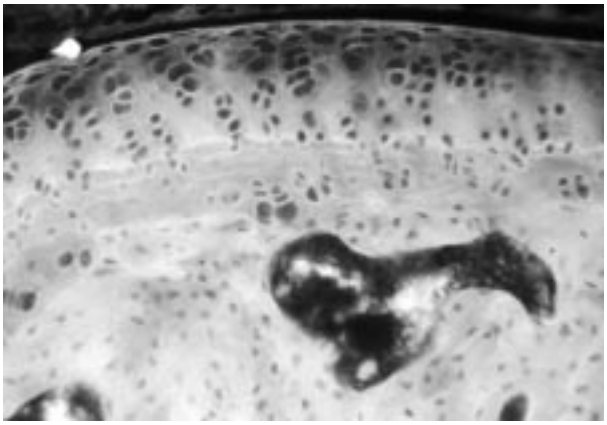


Рис. 3. Яскрава метахромазія ГАГ у поверхневій зоні суглобового хряща на відстані від дефекту. Крупні яскраво забарвлені хондроцити. Толуїдиновий синій (pH — 2,5). 30-а доба. Композиція. Зб. 280.

Метахромазія ГАГ була виражено нерівномірною у тварин з контрольною патологією, практично не визначалася у поверхневій зоні (рис. 1). Рефракція ГАГ була значною лише у територіальному матриксі хондроцитів проміжної та глибокої зон.

Порушення рефракції колагену у контрольних тварин спостерігалося не тільки поблизу ділянки травматичного ушкодження, але і на відстані від дефекту (рис. 2). Рефракція колагену не визначалася у поверхневій зоні і виявлялася у вигляді локальних ділянок у глибоких відділах суглобового хряща.

Таким чином, при моделюванні повношарового дефекту суглобового покриття у головці стегнової кістки щурів не зафіксовано повної регенерації суглобового хряща. Загоєння дефекту відбувалося за рахунок формування незрілої грануляційної тканини та осередків колагеноволокнистої тканини в його поверхневих ділянках.

Застосування досліджуваних об'єктів чинило різного ступеня виразності хондромодулюючий вплив на досліджувані показники.

Так, аналіз показників рефракції ГАГ та колагену на різних ділянках суглобів щурів, лікованих досліджуваною композицією, свідчить про найбільш суттєвий лікувальний ефект даного експериментального об'єкту в порівнянні з іншими. Метахромазія та рефракція ГАГ у хрящі поблизу дефекту та на віддаленні від нього не мала достовірних відмінностей в порівнянні з інтактними щурами. Лише показники рефракції колагену поблизу дефекту достовірно відрізнялися від інтактного контролю на кінець експерименту. За показниками рефракції ГАГ досліджувана композиція достовірно відрізнялася від показників тварин з контрольною патологією та тварин, що отримували референс-об'єкти — суміш аміноцук-

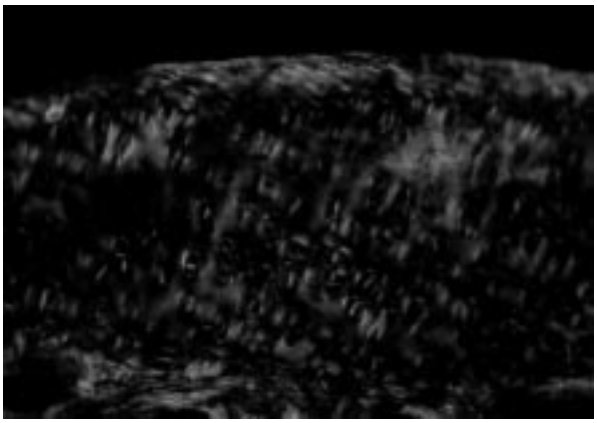


Рис. 4. Рефракція колагену у суглобовому покритті на відстані від ділянки дефекту. Поляризоване світло. Пікросиріус червоний. 30-а доба. Композиція. Зб. 280.

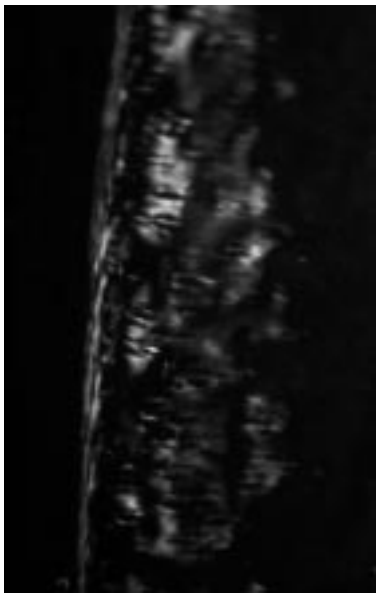


Рис. 5. Нерівномірна рефракція ГАГ у матриксі суглобового хряща. Толуїдиновий синій (pH — 2,5). 30-а доба. Суміш аміноцукрів. Polmy-A. Зб. 280.

рів та кверцетин. Аналогічна динаміка спостерігалася і з показниками рефракції колагену, окрім відсутності достовірних відмінностей стосовно показників рефракції колагену поблизу зони дефекту відносно тварин, лікованих сумішшю аміноцукрів.

При поляризаційно-мікроскопічному дослідженні тварин, лікованих досліджуваною композицією, зниження рефракції ГАГ та колагену зберігалися тільки навколо ділянки дефекту. На віддаленні від дефекту метахромазія ГАГ по території суглобового покриття була яскравою (рис. 3). Виражена рефракція спостерігалася у територіальному матриксі клітин проміжної та глибокої зон суглобового хряща.

Рефракція колагену у тварин цієї ж експериментальної групи була знижена тільки у ділянках, що прилягають до дефекту; на віддаленні від дефекту відмінностей у топографії рефракції колагену та її показників у даної групи та інтактного контролю не встановлено. Високою була рефракція колагену і в поверхневій зоні (рис. 4). В інтертериторіальному матриксі вона виявлялась навколо поодиноких хондроцитів та їх груп.

Середні значення рефракції ГАГ поблизу дефекту та на віддаленні від нього у тварин, лікованих сумішшю аміноцукрів, залишалися нижчими (в 1,8 та 1,4 рази відповідно) за показники інтактних тварин. На ділянках поблизу дефекту дані показники достовірно відрізнялися від показників тварин з контрольною патологією та не мали достовірних відмінностей на ділянках, віддалених від зони дефекту. У випадку аналізу рефракції колагену показники щурів, лікованих сумішшю аміноцукрів, достовірно відрізнялися від показників тварин із групи інтактного контролю, контрольної патології на віддаленні від зони дефекту та не мали достовірних відмінностей поблизу нього.

Навколо дефекту метахромазія ГАГ була слабкою, а рефракція — низькою. Зміна топографії метахроматичного забарвлення ГАГ спостерігалася і на віддаленні від дефекту (рис. 5).

На віддаленні від дефекту топографія виявлення рефракції колагену у суглобовому хрящі тварин, лікованих сумішшю аміноцукрів, не відрізнялася від інтактного контролю (рис. 6).

Показники щурів, яким вводили кверцетин, поступалися іншим дослідним об'єктам як у випадку аналізу рефракції ГАГ, так і колагену. Показники рефракції ГАГ та колагену у хрящі навколо дефекту та на віддаленні від нього залишалися достовірно зниженими в порівнянні з інтактним контролем. Також не мали достовірних відмінностей стосовно тварин з контрольною патологією.

Метахромазія і рефракція ГАГ, а також рефракція колагену були нерівномірними на ділянках хряща тварин, лікованих кверцетином, місцями (особливо поблизу

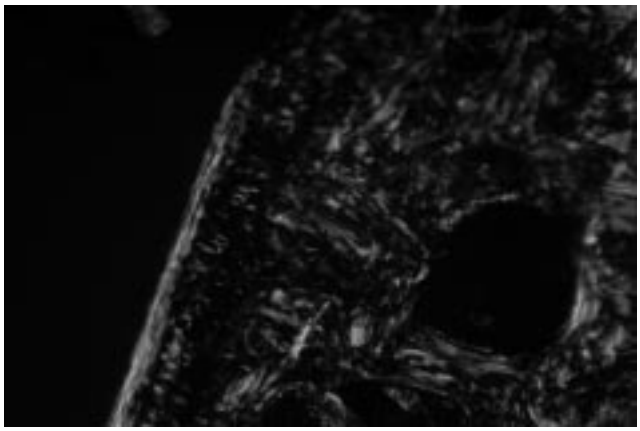


Рис. 6. Висока рефракція колагену у поверхневій зоні суглобового хряща на віддаленні від дефекту. Поляризаційна мікроскопія. Пікросиріус червоний. 30-а доба. Суміш аміноцукрів. Зб. 280.

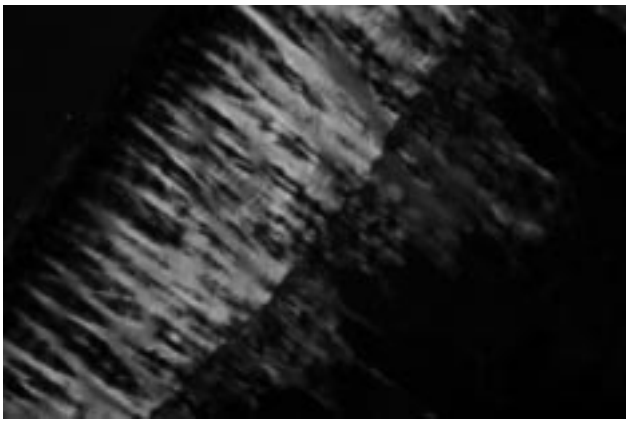


Рис. 7. Відсутність метахромазії у поверхневій зоні суглобового хряща. Поляризаційна мікроскопія. Толуїдиновий синій (pH — 2,5). 30-а доба. Кверцетин. Зб. 280.

дефекту) були відсутні. Значне зниження рефракції відбувалося у поверхневій зоні (рис. 7).

Узагальнюючи дані про макромолекулярну організацію матриксу суглобового хряща та орієнтаційну упорядкованість ГАГ і колагену, можна стверджувати, що лікувально-профілактичне застосування композиції на основі суміші аміноцукрів та кверцетину сприяє активації синтезу ГАГ і колагену, стимуляції репаративних процесів у суглобовому хрящі.

Така активність підтверджена високими показниками рефракції ГАГ і колагену, що свідчить про стимулюючий вплив досліджуваної композиції на синтез ГАГ і колагену, які відіграють головну роль у реалізації процесів репарації.

Фармакодинамічний синергізм композиції при лікуванні посттравматичного остеоартриту забезпечує її комплексна дія, обумовлена наявністю антиексудативного, антипроліферативного, хондропротекторного ефектів, а також пов'язана із потенціюючим впливом кверцетину на протизапальні властивості аміноцукрів та їх здатністю стимулювати процеси репаративної регенерації.

ВИСНОВКИ

1. Експериментально встановлено стимулюючий вплив досліджуваної композиції на синтез ГАГ і колагену, які відіграють головну роль у реалізації регенераторних процесів у суглобі.

2. Відмічено ефект фармакодинамічного синергізму компонентів у складі композиції при лікуванні посттравматичного остеоартриту у щурів.

3. У реалізації хондропротекторної дії композиції головна роль належить суміші аміноцукрів, протизапальної дії — кверцетину.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. А.В.Стефанова. — К.: Авиценна, 2002. — 528 с.*
2. *Зупанец И.А., Корж Н.А., Дедух Н.В. и др. Методические рекомендации по экспериментальному исследованию и клиническому изучению противоартрозных (хондромодулирующих) лекарственных средств. — К., 1999. — 56 с.*
3. *Зупанець І.А., Попов С.Б., Усенко В.Ф., Отрішко І.А. //Клінічна фармація. — 2009. — Т. 13, №4. — С. 50-53.*
4. *Остеоартроз: консервативная терапия: Монография / Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.*
5. *Попов С.Б., Шебеко С.К., Зупанець К.О. та ін. Модифікація фармакологічних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів аміноцукром глюкозаміну гідрохлоридом: Метод. рекоменд. — Х., 2007. — 24 с.*
6. *Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. — 3-е изд. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 312 с.*
7. *Туляков В.О., Зупанець К.О., Шебеко С.К. //Фармакол. та лікарська токсикол. — 2009. — №2 (9). — С. 3-8.*
8. *Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих / Пер. с англ. — 1980. — 220 с.*
9. *Ader P., Wessmann A., Wolffram S. et al. //Free Radic. Biol. Med. — 2000. — Vol. 28. — P. 1056-1067.*
10. *Chi Y.S., Jong H.G., Son K.H. et al. //Biochemistry and Pharmacol. — 2001. — №62. — P. 1185-1191.*
11. *Chi-Yu Y., Su-Lan H., Kuo-Ching W. et al. //J. of Food and Drug Analysis. — 2005. — Vol. 13. — P. 244-250.*
12. *Constantine V.S., Mowry R.W. //J. Invest. Derm. — 1968. — №50. — P. 419-423.*
13. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. — Strasbourg, 1986. — 52 p.*

14. Galisteo M., Garcia-Saura M.F., Jimenez R. et al. //Molecular And Cellular Biochemistry. — 2004. — Vol. 259 (1-2). — P. 91-99.

15. Graf B.A., Ameho C., Dolnikowski G.G. //J. of Nutrition. — 2006. — Vol. 136. — P. 39-44.

16. Romhanyi G. //Acta Histochem. — 1963. — Bd.15. — S. 210-233.

Адреса для листування: 61057, м. Харків,
вул. Пушкінська, 27. Тел. (57) 706-30-72.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 09.02.2010 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **комплекс екстрактів лікарських рослин** (корінь алтею, кору дуба, траву кульбаби) (Комплексний гомеопатичний препарат. Код АТС R05X)

Дитині (1 рік) з діагнозом: ГРВІ було призначено препарат, який містить комплекс екстрактів лікарських рослин (перорально по 5 крапель 3 рази на добу). Через 6 годин від початку лікування препаратом, який містить комплекс екстрактів лікарських рослин, у дитини з'явилися висипання по всьому тілі, відчуття свербежу, неспокій. Препарат, який містить комплекс екстрактів лікарських рослин, було відмінено, для корекції стану призначено супрастин. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків. В анамнезі у дитини прояви харчової алергії.

Інформація надійшла від регіонального відділення м. Києва ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України

АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ КОНЦЕНТРАТУ БІОФЛАВОНОЇДІВ "ЕНОАНТ" ПРИ АЛКОГОЛЬНОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ

А.А.Бабанін, Г.М.Захарова, Т.В.Семенова, Є.Н.Нестеров, О.І.Коняєва, В.Б.Каліберденко, О.Л.Малєв

Кримський державний медичний університет ім. С.І.Георгієвського

Ключові слова: алкогольні ушкодження печінки; морфологія тканини печінки; концентрат біофлавоноїдів "Еноант"; антиоксидантні властивості біофлавоноїдів

В останні роки в Україні значно зросла кількість захворювань печінки. Так, наприклад, захворюваність на хронічний гепатит зросла більш ніж на 76%. Особливе місце займають алкогольні ураження печінки. Алкоголь викликає всілякі форми уражень: від алкогольної жирової інфільтрації до алкогольного цирозу печінки. Успіхи гепатології змусили переглянути та уточнити багато питань етіології та патогенезу хвороб печінки, а також підходи до їхнього лікування. Представлені результати морфологічних методів дослідження стану клітин печінки після алкогольного впливу та їхнього наступного відновлення концентратом біофлавоноїдів "Еноант". Була використана модель алкогольного ураження печінки у щурів. Характер і ступінь алкогольних ушкоджень печінки вивчався морфологічно, включаючи електронну та світлову мікроскопію. В експериментальних дослідженнях також був вивчений стан процесів вільнорадикального окиснення в тканинах печінки і показана гепатопротекторна дія флавоноїдів винограду. Отримані результати свідчать про підвищення репаративної функції тканини печінки.

У теперішній час, за даними ВООЗ, відзначається зростання кількості захворювань печінки. Одним з етіологічних факторів, що викликають ці захворювання, є алкоголь. Залежно від дози і тривалості його вживання виникають різні форми ушкодження — від алкогольної жирової інфільтрації до алкогольного цирозу [1, 4, 6, 7]. В основі ушкодження печінки алкоголем лежить активація вільнорадикальних процесів, що викликають дистрофічні та альтеративні зміни [8, 9, 10].

Лікарські засоби, застосовувані в комплексній терапії цих захворювань, нараховують більше 1000 найменувань. Серед них виділяють препарати, які підвищують стійкість печінки до дії патогенних факторів та відновлюють її функціональну активність [5, 11]. Досить перспективними для клінічної гепатології є речовини рослинного походження, зокрема, концентрат поліфенолів винограду "Еноант". Мономерні поліфеноли винограду мають виражену антиоксидантну активність. У концентраті "Еноант" вони представлені в основному флавоноїдами. Їхній терапевтичний ефект обумовлений здатністю зв'язувати вільні радикали, стимулювати синтез білків і макроергів, що полегшує перебіг біохімічних реакцій.

Оцінка гепатопротекторної ефективності та експериментальне обгрунтування застосування концентрату біофлавоноїдів "Еноант" для лікування захворювань печінки є досить актуальним завданням.

Матеріали та методи

У роботі використана модель алкогольного ураження печінки у щурів. Характер і ступінь алкогольних ушкоджень печінки вивчався морфологічно, включаючи електронну та світлову мікроскопію.

Досліди проводилися на 60 нелінійних білих щурах (середня маса 200-230 г), розділених на 3 серії по 20 тварин у кожній. 1-ша серія — інтактні тварини (контроль). Тваринам 2-ї серії протягом 90 днів уводили в шлунок 40% етанол з розрахунку 0,016 мл 40%-ного етанолу на 1 г маси тіла [2]. Тваринам 3-ої серії після 90-денної алкогольної інтоксикації через зонд уводили протягом 21 дня концентрат біофлавоноїдів "Еноант" у дозі 0,25 мл на кілограм маси [3].

Результати та їх обговорення

У результаті морфологічного дослідження методом світлової мікроскопії були виявлені характерні ознаки алкогольних ушкоджень:

- дисциркуляторні (гіперемія синусоїдів і центральних венул);

А.А.Бабанін — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри судової медицини з основами права, ректор Кримського державного медичного університету ім. С.І.Георгієвського (м. Сімферополь)

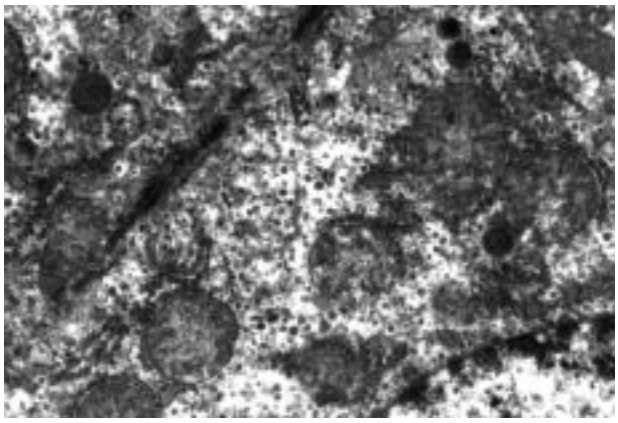


Рис. 1. Мітохондрії округлої форми з набряклим і проясненим матриксом, осередки деструкції кріст і зовнішньої мембрани мітохондрій. Електронна мікрофотографія. Зб. х 50000.

- альтеративні у вигляді токсичного ураження ядер, жирової та гідропічної дистрофії гепатоцитів;
- мононуклеарні інфільтрати портальних трактів і перипортальної області.

При електронній мікроскопії гепатоцитів, ендотеліоцитів і зірчастих ретикулоендотеліоцитів у тварин, що одержували протягом 90 діб етанол, відзначався ряд дистрофічних змін.

Ядерна мембрана гепатоцитів мала осередки розпушення і інвагінації, внаслідок чого її контури втратили чіткість. Місцями ядерна мембрана була зруйнована. Хроматин конденсований нерівномірно і розосереджений у вигляді фрагментів по всій площі ядра. Перинуклеарний простір у значній мірі збільшений. Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулуму розширені і мають вигляд електронно-прозорих вакуолей. Мітохондрії гепатоцитів мали набряк і округлу форму з електронно-прозорим матриксом. Визначалися осередки деструкції зовнішньої мембрани мітохондрій і їх кріст (рис. 1). Кількість рибосом на мембранах гранулярної ендоплазматичної мережі була значно зменшена в порівнянні з контрольною групою.

У більшій частині гепатоцитів спостерігалося різко виражене розпушення цитозолю за рахунок зникнення гранул глікогену і внутрішньоклітинного набряку, що супроводжувалося вираженим зниженням електронно-оптичної щільності цитоплазми (рис. 2). При цьому в цитоплазмі відзначалося багато прозорих вакуолей.

Цитоплазма ендотеліоцитів була електронно-прозорою, часто зустрічалися ліпідні включення. Ядра ендотеліоцитів набували подовженої форми із глибокими інвагінаціями ядерної мембрани. Спостерігався каріорексис.

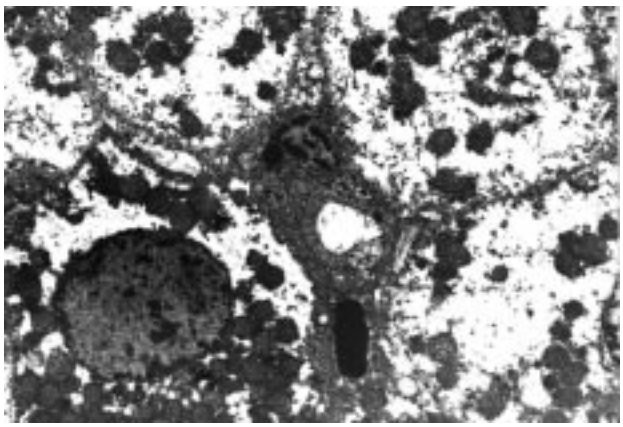


Рис. 2. Розпушення цитозолю в цитоплазмі гепатоцитів. Перинуклеарний набряк. Електронна мікрофотографія. Зб. х 2000.

Цитоплазматична мембрана, звернена в просвіт синусоїду, була частково зруйнована й розпушена. У просвіті синусоїдів виявлялися деструктивно змінені фрагменти клітинних мембран і безструктурна субстанція нерівномірної електронної щільності. Спостерігалося різке набрякання мітохондрій, деякі мітохондрії мали зруйновані мембрани і крісти. Цитоплазматичні відростки ендотеліоцитів практично не містили мікропіноцитозних вакуолей.

У цитоплазмі зірчастих ретикулоендотеліоцитів були дистрофічні зміни органел. Мітохондрії набухали, їх матрикс ставав електронно-прозорим, кількість кріст зменшувалася.

Ендоплазматичний ретикулум мав вигляд прозорих вакуолей. Пластинчастий цитоплазматичний комплекс Гольджи був помірно зменшений. На електронограмах у дослідах цієї серії відзначалося різко виражене повнокрів'я синусоїдів, сладж еритроцитів, розширення внутрішньоацинарних жовчних канальців і проток. Для вивчення лікувального впливу концентрату біофлавоноїдів "Еноант" після 90-денної алкогольної інтоксикації на тлі повної алкогольної депривації піддослідним тваринам вводили концентрат протягом 21 доби (3 серія). У даній серії дослідів було встановлено, що трабекулярна структура тканини печінки була збережена. Синусоїди місцями розширені лише в одиничних препаратах, границі синусоїдів були чіткими, явища гіперемії були відсутні. Дисциркуляторні зміни полягали тільки в повнокрів'ї міжчасткових вен, але не синусоїдів. Вакуолізація гепатоцитів зустрічалася вкрай рідко.

Альтеративні зміни в більшості мікропрепаратів були відсутні. Дистрофічні зміни обмежувалися окремими осередками вакуолізації. Переважали гепатоцити з великими ядрами і дрібнозернистим хроматином.

Навколо великих портальних трактів зустрічалися двоядерні ге-

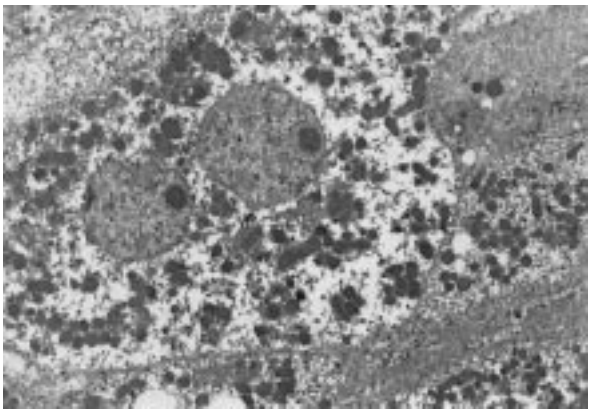


Рис. 3. Двоядерний гепатоцит. Електронна мікрофотографія. Зб. х 2000.

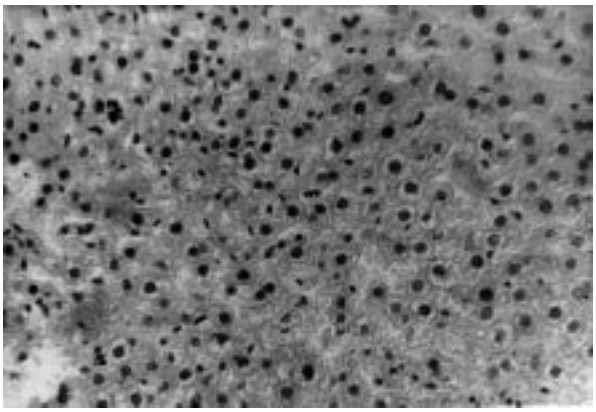


Рис. 4. Гістіолімфоцитарна реакція синусоїдів печінки. Фарбування гематоксилін-еозином. Зб. х 200. [об. 20, ок. 10]

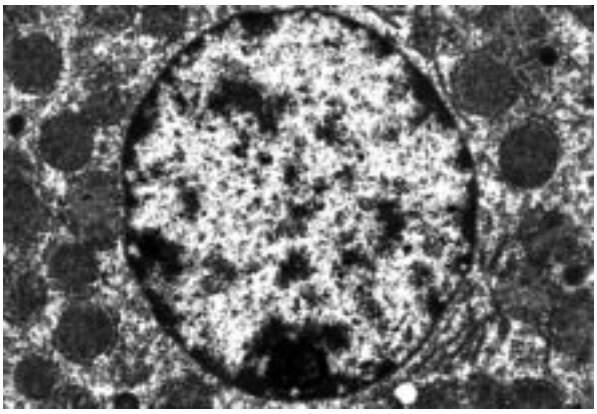


Рис. 5. Ядро гепатоциту. Електронна мікрофотографія. Зб. х 4000.

патоцити, що свідчить про зростання регенераторної потенції печінки (рис. 3). Було багато гепатоцитів з гіперхромними ядрами та гомогенною світлою еозинофільною цитоплазмою (без ознак гідропічної дистрофії).

Спостерігалася жвава гістіолімфоцитарна реакція в портальних трактах та добре виражена проліферація синусоїдальних клітин (рис. 4).

На ультраструктурному рівні стан клітинних органел не відрізнявся від контролю: ядра гепатоцитів були округлої форми, розташовувалися в центрі або ексцентрично. Зовнішня і внутрішня мембрани ядер спостерігались чітко. Хроматин був рівномірно розподілений у нуклеоплазмі. Мітохондрії мали типову будову, крісти були щільно впаковані. Цистерни гранулярної ендоплазматичної мережі були незначно розширені (рис. 5).

У цитоплазмі гепатоцитів утримувалося багато пов'язаних з мембранами і вільних рибосом. Субмікроскопічна організація ендотеліоцитів не відрізнялася від норми. У зірчастих макрофагах відзначалася активація внутрішньоклітинних метаболічних процесів. Це проявлялося в помірному розширенні цистерн гранулярного ендоплазматичного ретикулуму і гіпертрофії комплексу Гольджі.

ВИСНОВКИ

1. Ентеральне використання концентрату біофлавоноїдів "Еноант" безпосередньо після припинення алкоголізації зменшує ушкодження від алкогольного впливу.

2. Після застосування концентрату "Еноант" спостерігалося повне відновлення трабекулярної структури печінки. Навколо великих портальних трактів у деяких випадках з'являлися двоядерні гепатоцити, а також гепатоцити з гіперхромними ядрами та гомогенною світлою еозинофільною цитоплазмою без ознак гідропічної дистрофії. Це свідчить про зростання репаративної здатності тканини печінки.

3. Позитивний вплив концентрату біофлавоноїдів "Еноант" пояснюється антиоксидантними властивостями біофлавоноїдів, їхньою здатністю стимулювати репаративні процеси клітинних органел, зменшувати перекисне окиснення ліпідів та активувати їх синтез і підвищувати систему антиоксидантного захисту гепатоцитів. Все це дозволяє віднести концентрат біофлавоноїдів "Еноант" до високоактивних гепатопротекторів і становить практичний інтерес до його використання на всіх етапах лікування хворих з різними ураженнями печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Калинин А.В. //Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — №4. — С. 8-14.*
2. *Кононяченко В.А., Фролов В.А., Дворников В.Е., Могилевский В.М. //Кардиол. — 1983. — №7. — С. 102-103.*
3. *Мешков В.В., Богданов Н.Н., Богданов А.Н. //Вестник физиотерапии и курортол. — 2002. — №2. — С. 30-33.*
4. *Харченко Н.В., Радонежская Е.В. //Сучасна гастроентерол. АМНУ. — 2004. — №4 (18). — С. 5-12.*
5. *Чекман І.С. //Фітотерапія в Україні. — 2000. — №2. — С. 3-5.*
6. *Abittan Ch., Lieber Ch.S. //Clin. Perspect. Gastroenterol. — 1999. — Sept.-Oct. — P. 257-263.*
7. *Batey R.G., Wang J. //Front Biosci. — 2002. — №7. — P. 1662-1675.*
8. *Bautista A.P. //Front Biosci. — 2002. — №7. — P. 117-125.*
9. *Crabb D.W. //Keio J. Med. — 1999. — Vol. 48. — P. 184-188.*
10. *Jaeschke H. //J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — №15. — P. 718-724.*
11. *Hsu D.Z., Liu M.Y. //Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 32, №1. — P. 227-231.*

Адреса для листування: 95006, м. Сімферополь,
бульв. Леніна, 5/7. Тел. (097) 219-40-98.
Кримський державний медичний університет
ім. С.І.Георгієвського

Надійшла до редакції 01.06.2009 р.

ВПЛИВ ДЕЯКИХ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ВЛАСТИВОСТІ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ БЕНЗАЛКОНІЮ ХЛОРИДУ

М.О.Ляпунов, О.В.Пуртов, Н.С.Нікітіна, Т.В.Дєєва, О.В.Дунай*

ДП "Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції"
ТОВ "Універсальне агентство "ПРО-ФАРМА"*

Ключові слова: бензалконію хлорид; динатрію едетат; феноксіетанол; бактерицидна дія; подразнювальна дія; поверхневий натяг

Методом бактерицидної кінетики встановлено, що бактерицидна дія водних розчинів бензалконію хлориду (БХ) на P. aeruginosa ATCC 9027 посилюється із збільшенням концентрації БХ від 0,01% до 0,05% і далі до 0,1% залишається на постійному рівні. Динатрію едетат (ДНЕ) і феноксіетанол (ФЕ) посилюють бактерицидну дію БХ відносно P. aeruginosa ATCC 9027, що дозволяє знизити у декілька разів концентрацію БХ. Поверхневий натяг водних розчинів БХ різко підвищується зі зменшенням його вмісту нижче критичної концентрації міцелоутворення (ККМ), що дорівнює 0,15%. Показано, що динатрію едетат і феноксіетанол знижують ККМ БХ і поверхневий натяг водних розчинів БХ в області низьких концентрацій, які мають значення для препаратів антисептичної дії. При зменшенні концентрації БХ до 0,05% і 0,02% та комбінуванні з ДНЕ і ФЕ при pH (6,5±0,1) в дослідах на кроликах (одноразове нанесення) та щурах (тривале застосування) не виявлено подразнювальної дії при нашкірному застосуванні та введенні у піхву тварин 0,05% розчину БХ, а також введенні в уретру тварин 0,02% розчину БХ.

Бензалконію хлорид (БХ) є катіонною поверхнево-активною речовиною (ПАР), яка володіє антисептичною дією [11, 12]. БХ застосовують як лікарську речовину в різних концентраціях [12]. Розчини БХ в концентраціях від 0,01% до 0,1% використовують для очищення шкіри, слизових оболонок і ран. Більш розбавлені розчини (до 0,005%) придатні для промивання глибоких ран. Розчини з концентрацією БХ від 0,002% до 0,05% застосовують для зрошувань піхви. Водні розчини з концентрацією від 0,005% до 0,02% можуть бути використані для промивання сечового міхура та уретри, а від 0,0025% до 0,005% — для тривалого промивання сечового міхура.

Недоліками БХ є [11, 12]:

- низька ефективність антибактеріальної дії відносно грамнегативних бактерій, зокрема Pseudomonas aeruginosa;
- подразнювальна дія в концентраціях понад 0,1%;
- низька поверхнева активність при концентраціях нижче 0,1%.

Метою цієї роботи було дослідження впливу деяких біофармацевтичних факторів на властивості водних розчинів БХ: бактерицидну дію відносно P. aeruginosa, поверхневий натяг та місцевоподразнювальну дію при нашкірному застосуванні, а також введенні у піхву та уретру кроликів і щурів.

Матеріали та методи

Як основний об'єкт досліджень використовували бензалконію хлорид виробництва фірми "Fef Chemicals A/S" (Данія), зареєстрований в Україні як лікарський засіб (р. №UA/6863/01/01) [5, 10].

Як допоміжні речовини використовували: феноксіетанол (далі — ФЕ) [10] (фірма "Schulke & Mayr GmbH", Німеччина); динатрію едетат (трилон Б) (далі — ДНЕ) [3] (фірма "Sigma-Aldrich / Fluka", Швейцарія); натрію гідроксид [2] (фірма "Merck", Німеччина); воду очищену [3].

В експерименті використовували водні розчини зазначених речовин, які виготовляли вагоо б'ємним способом. БХ, ФЕ і ДНЕ для приготування розчинів брали в перерахунку на 100% безводну речовину. pH розчинів визначали потенціометрично за допомогою pH-метра "Metrohm 827 lab" (Швейцарія) зі скляним електродом за ГФУ (2.2.3) [1]. Крім того, як об'єкти досліджень використовували розроблені нами препарати "Віротек Інтим", розчин для зовнішнього застосування 0,02% (р. № UA/9773/01/01)

М.О.Ляпунов — доктор фармац. наук, професор, завідувач лабораторії м'яких і рідких лікарських засобів та аерозолів ДП "Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції" (м. Харків)

О.В.Пуртов — заступник директора з розробки, реєстрації та виробництва лікарських засобів ТОВ "Універсальне агентство "ПРО-ФАРМА" (м. Київ)

і "Віротек Клінік", розчин для зовнішнього застосування 0,05% (р. № UA/9773/01/02).

Ефективність бактерицидної дії визначали в дослідах in vitro методом бактерицидної кінетики [8] відносно еталонного штаму Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027. По 10 мл кожного досліджуваного розчину вносили в окремий стерильний скляний флакон і інокулювали суспензією монокультури тест-мікроорганізму, забезпечуючи мікробне навантаження від 10^6 до 10^7 КУО (колонієутворюючих одиниць) в 1 мл препарату. У контрольному досліді здійснювали інокуляцію 10 мл фосфатного буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном pH 7,0. Інокульовані зразки ретельно перемішували, забезпечуючи рівномірний розподіл мікроорганізмів. Безпосередньо після інокуляції через певні відрізки часу після неї готували серійні десятиразові розведення інокульованих зразків і проводили визначення числа життєздатних клітин мікроорганізмів в 1 мл кожного зразка шляхом посіву двошаровим агаровим методом на 2 чашки Петрі з соєво-казеїновим агаром.

Посіви інкубували в термостаті протягом 24-48 годин при температурі від 33°С до 35°С. Після закінчення інкубації підраховували число колоній, що виросли на поживному середовищі, вибираючи для підрахунку чашки, що відповідали такому розведенню розчину, для якого число колоній на одній чашці не перевищувало 300. Для визначення числа КУО в 1 мл розчину обчислювали середнє арифметичне значення для двох чашок, що відповідало одному розведенню, і помножували на коефіцієнт розведення. Ступінь виразності бактерицидної дії досліджуваних розчинів оцінювали за інтенсивністю зменшення числа життєздатних клітин бактерій в інокульованих зразках.

Поверхневий натяг на межі рідина/повітря (σ) вимірювали методом найбільшого тиску пухирця на приладі П.О.Ребіндера [9] при температурі (25±0,1)°С. ККМ визначали по зламу на графіках залежності поверхневого натягу від концентрації БХ [7].

Подразнювальну дію вивчали при нашкірному, піхвовому і уретральному шляхах введення при одноразовому і тривалому застосуванні [4]. Подразнювальну дію при одноразовому застосуванні вивчали на кроликах породи шиншила обох статей з вихідною масою тіла 2,5-3,0 кг. В експерименті було 4 групи кроликів: 1 — нашкірне нанесення (8 кроликів, 0,1% розчин), 2 — нашкірне нанесення (8 кроликів, 0,05% розчин), 3 — піхвове введення (6 кролиць, 0,05% розчин), 4 — уретральне введення (6 кроликів, 0,02% розчин). Всього в експерименті використано 28 кроликів (11 самців і 17 самок).

При нашкірному застосуванні у першій серії дослідів кроликам за 24 год до нанесення препарату в досліджуваних концентраціях на дорзальній поверхні тіла ножицями вистригали шерсть. Кожний з досліджуваних розчинів наносили 2 кроликам на три ділянки шкіри, четверта — була негативним контролем (інтактний контроль). Препарат наносили на марлеву серветку в дозі 0,5 г з подальшою аплікацією її на шкіру, ділянку інтактного контролю прикривали марлевою серветкою, потім накладали пов'язку. З першої ділянки препарат видаляли через 3 хв, з другої — через 1 год, з третьої — через 4 год і оцінювали реакцію шкіри.

У другій серії дослідів оцінку можливої подразнювальної дії проводили на 6 кроликах для кожного з розчинів при експозиції 24 год. Кроликам за 24 год до нанесення розчинів на дорзальній поверхні тіла ножицями вистригали шерсть. Для аплікації використовували ділянки шкіри, по одній з кожного боку. На одну ділянку наносили розчин, друга ділянка шкіри служила негативним контролем (інтактний контроль). Через 24 год експозиції пов'язку знімали. Кожну дослідну і контрольну ділянку шкіри з чотирьох кутів обводили маркером. Спостереження за станом шкіри проводили через 25 год (через 1 год після зняття пов'язки), 48 год і 72 год після аплікації.

Реакцію шкіри оцінювали в балах за модифікованою шкалою Draize [4], що враховує наявність і виразність еритеми, струпа, набряку і некрозу. Загальний ступінь подразнення розраховували для кожного кролика індивідуально за сумою балів. Індекс прямого подразнення розраховували діленням загальної суми на кількість спостережень. Ступінь подразнювальної дії класифікували за індексом таким чином: 0,0 — відсутність подразнювальної дії; 0,0-0,5 — подразнення, яким можна нехтувати; >0,5-2,0 — помірне подразнення; >2,0-5,0 — середнє подразнення; >5,0-8,0 — сильне подразнення.

Спостереження за станом слизових оболонок піхви і уретри проводили через 25 год, 48 год і 72 год після введення. Реакцію тканин також оцінювали в балах за модифікованою шкалою Draize [4].

Подразнювальну дію при тривалому застосуванні вивчали на нелінійних білих безпородних щурах обох статей з вихідною масою тіла 225-250 г при нашкірному нанесенні в дозі 2,5 мл/кг (самки і самці) протягом 21 доби, при введенні у піхву в дозі 3,0 мл/кг (самки) та уретру в дозі 1,0 мл/кг (самки і самці) протягом 14 діб (1 раз на добу). Контрольним тваринам в еквівалентному об'ємі вводили воду очищену. Тварин щоденно візуально оглядали; після закінчення експерименту було проведено макроскопічне і мікроскопічне дослідження шкіри, піхви або уретри під мікроскопом "Бімам Р-12". Фіксовані в 10% розчині нейтрального формаліну шматочки тканин проводили по спиртах висхідної концентрації і заливали в целоїдин-парафін. Зрізи завтовшки 5-7 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином [6].

Результати та їх обговорення

В експерименті варіювали двома біофармацевтичними факторами: концентрацією БХ та додаванням двох допоміжних речовин ДНЕ і ФЕ. За даними літератури

Таблиця 1

Кінетика бактерицидної дії розчинів по відношенню до Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027

Склад розчину		КУО/мл при експозиції:					
БХ	допоміжні речовини	вихідне навантаження	30 с	5 хв	10 хв	15 хв	30 хв
0,01%	—	$1,18 \cdot 10^7$	$4,25 \cdot 10^5$	$7,50 \cdot 10^3$	$1,88 \cdot 10^3$	$6,10 \cdot 10^2$	$2,40 \cdot 10^2$
0,02%	—	$1,18 \cdot 10^7$	$5,90 \cdot 10^3$	10	10	10	НВ
0,05%	—	$1,18 \cdot 10^7$	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ
0,10%	—	$1,18 \cdot 10^7$	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ
—	ДНЕ 0,5%	$4,10 \cdot 10^6$	$6,40 \cdot 10^2$	$1,00 \cdot 10^2$	$1,40 \cdot 10^2$	$1,20 \cdot 10^2$	$1,60 \cdot 10^2$
—	ФЕ 0,5%	$2,23 \cdot 10^7$	$2,68 \cdot 10^7$	$1,86 \cdot 10^7$	$1,14 \cdot 10^7$	$2,56 \cdot 10^7$	$3,12 \cdot 10^7$
0,01%	ДНЕ 0,5%	$1,18 \cdot 10^7$	$3,36 \cdot 10^3$	НВ	НВ	НВ	НВ
0,01%	ФЕ 0,5%	$1,18 \cdot 10^7$	$3,80 \cdot 10^2$	50	20	НВ	НВ
0,02%	ДНЕ 0,5%	$2,23 \cdot 10^7$	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ
0,01%	ДНЕ 0,5%, ФЕ 0,5%	$1,18 \cdot 10^7$	$3,00 \cdot 10^2$	НВ	НВ	НВ	НВ
0,02%	ДНЕ 0,5%, ФЕ 0,5%	$2,23 \cdot 10^7$	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ
0,05%	ДНЕ 0,5%, ФЕ 0,5%	$2,23 \cdot 10^7$	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ

Примітка: НВ — життєздатні клітини тест-мікроорганізмів не виявлені (менше 10 КУО/мл).

[11, 12], ці фактори можуть впливати на антимікробну активність БХ, зокрема при використанні БХ як антимікробного консерванта.

Як видно з даних табл. 1, із збільшенням концентрації БХ від 0,01% до 0,05% бактерицидна активність відносно P. aeruginosa ATCC 9027 зростає. В 0,01% розчині БХ через 30 хв експозиції ще залишалися життєздатні клітини синьогнійної палички. В 0,02% розчині БХ число життєздатних клітин суттєво зменшилося вже через 5 хв після інокуляції, а через 30 хв життєздатні клітини не виявлялися. Швидку бактерицидну дію проявили 0,05% і 0,10% розчини БХ, в яких вже через 30 с після інокуляції не виявлялися життєздатні клітини синьогнійної палички. Слід відмітити, що виразність бактерицидної дії 0,05% і 0,10% розчинів БХ була ідентичною (табл. 1).

0,5% Розчин ФЕ в експерименті практично не проявив бактерицидної активності по відношенню до синьогнійної палички; число життєздатних клітин тест-мікроорганізму залишалося практично на рівні початкового мікробного навантаження протягом 30 хв (табл. 1). У 0,5% розчині ДНЕ число життєздатних клітин за 5 хв зменшилося в 41000 разів відносно рівня початкового мікробного навантаження, проте надалі до 30 хв суттєво не змінювалося (табл. 1). Отже, вибрані допоміжні речовини не володіють вираженою бактерицидною активністю відносно синьогнійної палички.

При додаванні до 0,01% розчину БХ 0,5% ФЕ або 0,5% ДНЕ бактерицидна дія посилювалася; життєздатні клітини синьогнійної палички не виявлялися відповідно через 15 хв і 5 хв. Таким чином, ДНЕ є більш значущим біофармацевтичним фактором для посилення бактерицидної дії БХ на синьогнійну паличку. Поєднання в розчині 0,02% БХ і 0,5% ДНЕ дозволяє зменшити час контакту з антимікробним агентом, за який відбувається повна загибель тест-мікроорганізму (бактерицидну експозицію) з 30 хв до 30 с (табл. 1).

При поєднанні ДНЕ з ФЕ бактерицидна активність 0,01% розчину БХ посилюється; число життєздатних клітин тест-мікроорганізму через 30 с знижується майже в 100000 разів, а через 5 хв життєздатні клітини синьогнійної палички не виявляються (табл. 1). Таким чином, додавання зазначених допоміжних речовин дозволяє знизити в 2-5 разів концентрацію БХ в розчинах при тій же ефективності бактерицидної дії.

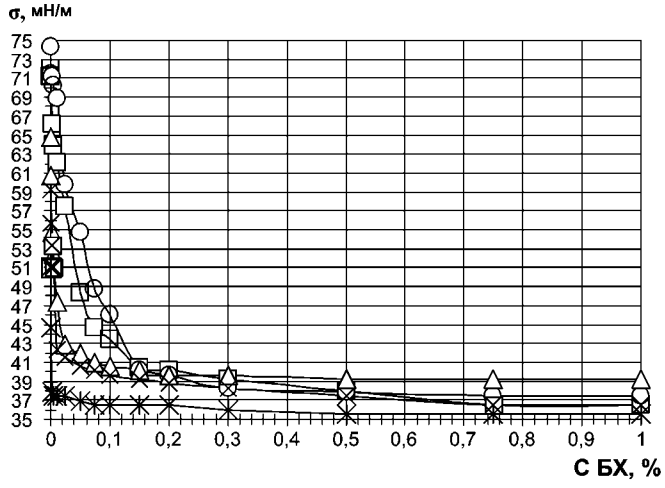
Було досліджено вплив зазначених допоміжних речовин на поверхневий натяг на ККМ в розчинах БХ. На рис. 1 наведені ізотерми поверхневого натягу водних розчинів БХ, а в табл. 2 — коефіцієнти поверхневого натягу (σ) і ККМ. Як видно з даних, наведених на рис. 1 і в табл. 2, додавання натрію гідроксиду до водних розчинів БХ до pH = (7,0±0,1) майже не впливає на поверхневий натяг, а також не змінює величину ККМ БХ. ДНЕ і ФЕ зменшують величини ККМ БХ до 0,025% і 0,01% відповідно. Сумісне введення всіх трьох допоміжних речовин зменшило величину ККМ БХ до 0,0025% (табл. 2). При концентраціях БХ вище 0,15% введення зазначених допоміжних речовин мало вплинуло на коефіцієнти поверхневого натягу. Проте при нижчих концентраціях БХ у присутності допоміжних речовин (у зв'язку зі

Таблиця 2

Поверхневий натяг (σ) і критична концентрація міцелоутворення водних розчинів бензалконію хлориду при 25°С

Допоміжні речовини	Концентрація БХ, %	σ, мН/м	ККМ, %
—	0,15	40,49	0,15
	0,05	48,34	
	0,01	62,02	
Натрію гідроксид до pH = (7,0±0,1)	0,15	40,13	0,15
	0,05	54,72	
	0,01	68,86	
Динатрію едетат (ДНЕ) 0,5%	0,15	40,13	0,025
	0,05	41,95	
	0,01	47,42	
Феноксіетанол (ФЕ) 0,5%	0,15	39,22	0,010
	0,05	40,58	
	0,01	42,41	
Динатрію едетат (ДНЕ) 0,5%, Феноксіетанол (ФЕ) 0,5%, Натрію гідроксид до pH = (7,0±0,1)	0,15	36,48	0,0025
	0,05	36,94	
	0,01	37,39	
	0,0025	37,85	

зменшенням ККМ) поверхневий натяг став набагато меншим. Цей ефект є найбільшим для розчинів, що містять сумісно ДНЕ, ФЕ і натрію гідроксид; поверхневий натяг 0,0025% розчину БХ знизився на 28 мН/м (табл. 2). При цьому поверхневий натяг 0,0025% розчину БХ з добавками допоміжних речовин став нижче на 2,64 мН/м в порівнянні з 0,15% водним розчином, в якому концентрація БХ більше в 60 разів. Таким чином, зазначені допоміжні речовини істотно підвищили поверхневу активність БХ при його низьких концентраціях.



□ – водні розчини БХ;
○ – водні розчини БХ з додаванням натрію гідроксиду до pH = (7,0–0,1);
△ – водні розчини БХ, що містять 0,5 % ДНЕ;
× – водні розчини БХ, що містять 0,5 % ФЕ;
✳ – водні розчини БХ, що містять 0,5 % ДНЕ та 0,5 % ФЕ з додаванням натрію гідроксиду до pH = (7,0–0,1).

Рис. 1. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів БХ (при температурі 25°С), що мають різний склад допоміжних речовин

Наступним недоліком БХ є їх подразнювальна дія. Тому представляло інтерес дослідження подразнюючої дії розчинів з різною концентрацією БХ, що містили 0,5% ФЕ і 0,5% ДНЕ при pH = (6,5±0,1), при відповідних шляхах введення.

При одноразовому застосуванні на шкіру кроликів 0,05% і 0,10% розчинів БХ при експозиції 3 хв, 1 год і 4 год візуально реакція шкіри на подразнення була негативною протягом 14 діб. Якщо експозиція складала 24 год, то через 25 год, 48 год і 72 год після аплікації 0,05% розчину БХ також візуально не було виявлено ніяких відхилень. У разі аплікацій 0,10% розчину БХ через 25 год у одного кролика відмічали незначне почервоніння шкіри у місці аплікації. Через 48 год на місці аплікації у всіх кроликів була чітка еритема і незначний набряк. На 72 год реєстрували більш виражену реакцію шкіри у вигляді набряку середнього ступеня і сильної еритеми. Ступінь подразнювальної дії при цьому складав більше 2,5 балів. Вказана реакція шкіри зберігалася протягом 7 діб, далі ступінь подразнювальної дії поступово зменшувався і не реєструвався тільки на 11 добу. За результатами цих досліджень для вивчення подразнювальної дії при тривалому застосуванні на шкіру щурів було обрано розчин з концентрацією БХ 0,05%.

Результати досліджень при одноразовому введенні в уретру і піхву відповідно 0,02% і 0,05% розчинів БХ не виявили подразнювальної дії.

При тривалому застосуванні протягом 30 діб 0,05% розчину БХ і 0,02% розчину БХ було одержано такі результати.

Аплікації на шкіру щурів 0,05% розчину БХ

При аутопсії виявлено, що цілісність шкірного покриву на ділянках нанесення розчину збере-

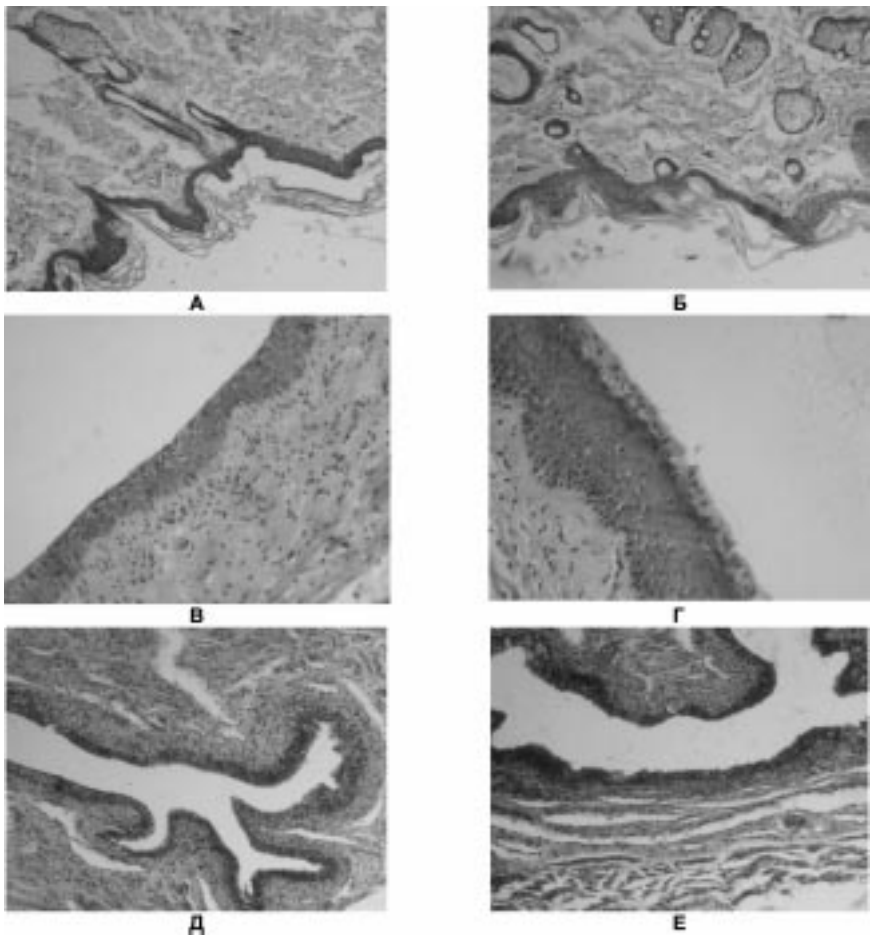


Рис. 2. Мікрофотографії тканин щурів після впливу препаратів з БХ:
А. "Віротек Клінік", розчин 0,05%. Ділянка шкіри самки щура. Нормальна гістоструктура епідермісу і дерми. Гематоксилін і еозин. х 150.
Б. "Віротек Клінік", розчин 0,05%. Ділянка шкіри самця щура. Епідерміс, дерма і придатки шкіри не змінені. Гематоксилін і еозин. х 150.
В. "Віротек Клінік", розчин 0,05%. Ділянка дистального відділу піхви самки щура. Нормальна гістоструктура багатошарового епітеліального шару. Клітинна інфільтрація субепітеліальних ділянок помірна. Гематоксилін і еозин. х 250.
Г. "Віротек Клінік", розчин 0,05%. Ділянка проксимального відділу піхви самки щура. Епітелій в фазі Proestrus нормальної будови, власна пластинка слизової оболонки не змінена. Гематоксилін і еозин. х 250.
Д. "Віротек Інтим", розчин 0,02%. Ділянка пеніального відділу уретри самця щура. Перехідний епітелій має типову будову, власна пластинка слизової оболонки не змінена. Гематоксилін і еозин. х 250.
Е. "Віротек Інтим", розчин 0,02%. Ділянка уретри самки щура. Перехідний епітелій має типову будову, клітинна інфільтрація власної пластинки помірна. Гематоксилін і еозин. х 250.

жена. Макроскопічно шкіра дослідних і контрольних щурів не відрізнялася.

При мікроскопічному дослідженні препаратів шкіри у всіх тварин спостерігається чіткий розподіл на епідерміс і дерму. Епітеліальний покрив позначений достатньо добре і досягає нормальної товщини. Шари виражені ясно і мають характерну для кожного з них будову. Спостерігаються всі переходи від життєздатних клітин до клітин, що ороговівають. Ступінь десквамації помірний і співпадає у контрольних і дослідних тварин. В підлеглій дермі міститься значна кількість волосяних фолікулів і пов'язаних з ними сальних залоз. Клітинна насиченість субепітеліальних областей, як правило, звичайна. Волокна дерми помірно оксифільні без ознак набряку. Змін мікроциркуляторного русла не виявлено (рис. 2А, 2Б).

Оцінка морфоструктури шкіри щурів за даними мікроскопічного аналізу наведена в табл. 3 і свідчить про відсутність подразнювальної дії 0,05% розчину БХ, що містить зазначені допоміжні речовини, і який було зареєстровано під назвою "Віротек Клінік", розчин 0,05%.

Введення 0,05% розчину БХ у піхву самок щурів

При посмертному макроскопічному дослідженні у тварин дослідної і контрольної груп візуально ніяких відхилень від норми не виявлено.

Гістологічне дослідження піхви щурів проводили на рівні дистального і проксимального відділів. У дистальному відділі піхви інтактних і дослідних тварин епітелій порівняно стабільний; зберігається структура багатошарового плоского епітелію, що ороговіває. Товщина епітеліального шару складає 8-10 клітинних рядів, з них 1-2 ряди — це вертикально орієнтовані клітини базального шару. Місцями епітелій трохи товщає, занурюючись всередину. Ступінь ороговіння і розпушування помірний. Епітелій проксимального відрізка піхви має варіабельну структуру, обумовлену фазою естрального циклу конкретної самки. Лейкоцити у власній пластинці слизової оболонки зустрічаються в невеликій кількості.

Після дії розчину ніяких відхилень від норми в гістоструктурі піхви не виявлено (рис. 2В, 2Г). Оцінка морфоструктури піхви щурів за даними мікроскопічного аналізу наведена в табл. 3 і свідчить про відсутність подразнювальної дії препарату "Віротек Клінік", розчин 0,05%.

Введення 0,02% розчину БХ в уретру щурів

Було проведено посмертне макроскопічне дослідження. При огляді зовнішнього отвору сечовипускального каналу не було зафіксовано будь-яких виділень, почервоніння, злипання. І у самців, і у самок зовнішній отвір уретри

Таблиця 3

Оцінка морфоструктури шкіри, піхви та уретри щурів за даними мікроскопічного аналізу (в балах)

Показники	Шкіра		Піхва		Уретра		
	ІК*	"Віротек Клінік", розчин 0,05% (в дозі 2,5 мл/кг)	ІК	"Віротек Клінік", розчин 0,05% (в дозі 3,0 мл/кг)	ІК	"Віротек Інтим", розчин 0,02% (в дозі 1,0 мл/кг)	
						самці	самки
Кількість щурів з патологією,%	0	0	0	0	0	0	0
Стан епітелію	0	0	0	0	0	0	1
Клітинна інфільтрація субепітеліальних ділянок	1,0	1,17	1,0	1,16	1,0	1,2	0
Мікроциркуляторне русло	0	0	0	0	0	0	0
Набряки	0	0	0	0	0	0,2	0
Сума балів	1,0	1,17	1,0	1,16	1,0	1,4	1,0
Ступінь подразнення	min**	min	min	min	min	min	min

Примітки:
1) * ІК — інтактний контроль;
2) ** min — мінімальний.

мав звичайний вигляд. У самців уретру брали разом із статевим членом, у самок — обережно відсепаровували від стінок піхви.

Мікроскопічно досліджували у самців пеніальний відділ уретри, а у самок уретру на рівні проксимального відділу піхви.

У пеніальному відділі уретра знаходиться усередині губчастого тіла, представленого кавернозною тканиною, білкова оболонка не змінена. І у самців, і у самок просвіт уретрального каналу вистилає перехідний епітелій, що налічує до 3-х шарів клітин: базальний, проміжний і поверхневий, клітини якого мають характерну чашоподібну форму. Епітелій у дослідних тварин не змінений в порівнянні з контролем; дистрофічних або дегенеративних процесів не виявлено. Власна пластинка слизової оболонки інфільтрована клітинними елементами незначно (рис. 2Д, 2Е).

Оцінка морфоструктури уретри щурів (самців і самок) за даними мікроскопічного аналізу наведена в табл. 3 і свідчить про відсутність подразнювальної дії 0,05% розчину БХ, що містить зазначені допоміжні речовини, і який було зареєстровано під назвою "Віротек Інтим", розчин 0,02%".

Таким чином, за результатами проведених досліджень виявлено, що 0,05% і 0,02% розчини БХ, які містять зазначені допоміжні речовини, при одноразовому і тривалому застосуванні в дослідах на кроликах і щурах не виявили подразнювальної дії при 3 шляхах введення.

ВИСНОВКИ

1. Методом бактерицидної кінетики показано, що бактерицидна дія водних розчинів БХ на P. aeruginosa ATCC 9027 посилюється із збільшенням концентрації БХ від 0,01% до 0,05% і далі до 0,1% залишається на постійному рівні. ДНЕ і ФЕ посилюють бактерицидну активність розчинів БХ відносно P. aeruginosa ATCC 9027, що дозволяє знизити у декілька разів концентрацію БХ при тій же ефективності бактерицидної дії. Більш значущим біофармацевтичним фактором для посилення бактерицидного ефекту є ДНЕ або його поєднання з ФЕ.

2. Досліджено вплив таких допоміжних речовин, як натрію гідроксид, ДНЕ і ФЕ на ККМ БХ і поверхневий натяг його водних розчинів. Показано, що ДНЕ і ФЕ знижують ККМ БХ і поверхневий натяг водних розчинів БХ в області низьких концентрацій, значущих для препаратів антисептичної дії.

3. Показано, що при одноразових аплікаціях на шкіру кроликів протягом 24 год 0,1% розчин БХ виявляє подразнювальну дію. При зменшенні концентрації БХ до 0,05% і 0,02% та комбінуванні з ДНЕ і ФЕ при pH (6,5±0,1) в дослідах на кроликах (одноразове нанесення) та щурах (тривале застосування) не виявлено подразнювальної дії при нашкірному застосуванні та введенні у піхву 0,05% розчину БХ, а також при введенні в уретру 0,02% розчину БХ.

4. На підставі результатів досліджень розроблено два препарати антисептичної дії з БХ у формі водних розчинів "Віротек Інтим", розчин для зовнішнього застосування 0,02% і "Віротек Клінік", розчин для зовнішнього застосування 0,05%, зареєстровані в Україні. Препарати володіють високою бактерицидною та поверхневою активністю і не виявляють подразнювальної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 532 с.*
2. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — Доп. 1. — 2004. — 498 с.*
3. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Доп. 2. — Х.: ДП "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. — 620 с.*
4. *Коваленко В.М., Ципкун А.Г. Доклінічне вивчення місцевоподразнювальної дії лікарських засобів: Метод. рекоменд. — К., 2007. — 57 с.*
5. *Компендиум 2006 — лекарственные препараты: В 2-х т. / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2006. — 2270 с.*
6. *Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники. — М.: Медицина, 1969. — 423 с.*
7. *Мицеллообразование, солюбилизация и микроэмульсии / Под ред. К.Миттел; Пер. с англ. под ред. В.Н.Измайловой. — М.: Мир, 1980. — 598 с.*
8. *Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии бактериальных инфекций / В кн.: Методы экспериментальной химиотерапии. — М., 1971. — С. 100-106.*
9. *Физические методы органической химии / Пер. с англ.; Под ред. А.Вайсбергера. — М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1950. — Т. 1. — 470 с.*
10. *European Pharmacopoeia. 6th Ed. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). — Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2007. — 3308 p.*
11. *Martindale: The Complete Drug Reference / Ed. S.C.Sweetman. — London: Pharmaceutical Press. — Electronic version, 2007.*
12. *Pharmaceutical Excipients / Ed. by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey and Sian C. Owen. — London: Pharmaceutical Press. — Electronic version, 2006.*

Адреса для листування: 61085, м. Харків,
вул. Астрономічна, 33.
Тел. (57) 720-64-48; 720-66-03; 720-63-28.
ДП "Державний науковий центр лікарських засобів
і медичної продукції"

Надійшла до редакції 12.02.2010 р.

БІОХЕМІЛЮМІНІСЦЕНТНИЙ ПРОФІЛЬ СИРОВАТКИ КРОВІ ТВАРИН ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КОРВІТИНУ ЗА УМОВ КАЛОВОГО ПЕРИТОНІТУ

В.В.Деркачевська

Луганський державний медичний університет

Ключові слова: вільнорадикальні процеси; перекисне окиснення ліпідів; біофлавоноїдний препарат "Корвітин"; каловий перитоніт

Представлені дані про вплив корвітину на інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення і переокиснення ліпідів за умов прогресуючого оксидативного стресу на фоні калового перитоніту. Отримані в експерименті дані дають всі підстави стверджувати, що біофлавоноїдний препарат "Корвітин" здатен інгібувати вільнорадикальні реакції у сироватці крові щурів, що підтверджується значним і вірогідним зниженням кінетики усіх параметрів надслабкого світіння навіть у порівнянні з референтним препаратом тіотриазоліном. Усе вищевикладене підкреслює перспективність вивчення фармакодинамічних ефектів корвітину за умов калового перитоніту.

Протягом останніх десятиріч перитоніт привертає до себе все більше уваги, що перш за все, є наслідком високої летальності, яка не має тенденції до зменшення [5, 9]. Це пов'язано з недостатньою ефективністю засобів фармакотерапії, які використовуються [10]. Прогресуючий при перитоніті синдром ендогенної інтоксикації супроводжується практично неконтрольованою гіперпродукцією активних форм кисню, які, як відомо, є ініціаторами процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та білків (ПОБ), що веде до розвитку оксидативного стресу і суттєвого зсуву "прооксидантно-антиоксидантної" рівноваги [6, 8].

Все це робить актуальним питання про підвищення ефективності фармакотерапії калового перитоніту за рахунок включення до її складу препаратів антиоксидантного типу дії, які б володіли значними антирадикальними властивостями. Одним з таких препаратів є новий біофлавоноїдний препарат "Корвітин" [11].

Метою дослідження було завдання оцінити характер впливу корвітину на кінетику вільнорадикальних реакцій у сироватці крові щурів із каловим перитонітом.

Матеріали та методи

Досліди проведені на 91 білому статевозрілому безпородному щурі обох статей масою 200-240г у лабораторії кафедри фармакології Луганського державного медичного університету, сертифікованій Державним фармакологічним Центром (ДФЦ) МОЗ України (свідоцтво №3 від 25 грудня 2008 р.) у відповідності з методичними рекомендаціями ДФЦ [3].

Експериментальною моделлю калового перитоніту слугував патологічний процес, що розвивається на тлі одноразового внутрішньоочеревинного введення 10% водної калової зависі із розрахунку 300 мг/кг.

Тварини були поділені на 5 груп: інтактну, контроль №1, контроль №2, дослідну та референтну. Щурам дослідної серії фармакотерапію екстремального стану, що вивчається, проводили комбінацією двох препаратів — антибіотиком ванкоміцином (виробництва "Тева Фармацевтичні Підприємства Лтд. Завод Хуман по виробництву вакцин і лікарських засобів Ко. Лтд.", Угорщина) та біофлавоноїдним препаратом корвітином (виробництва ЗАТ НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна) за умов їх внутрішньоочеревинного введення у наступному режимі дозування: за 1 год, а також 6 год 42 хв від моменту введення калової зависі вводили ванкоміцин у дозі 20 мг/кг (0,2% водний розчин) і корвітин у дозі 368,6 мг/кг та 389 мг/кг у вигляді 10% водного розчину, згідно з раніше розробленим нами режимом дозування. Тварини референтної групи отримували дозу ванкоміцину, що й у дослідній групі, і препарат порівняння — тіотриазолін (АТ "Галичфарм", корпорація "Артеріум", Україна) із розрахунку 117 мг/кг у вигляді 2,5% водного розчину у тому ж режимі дозування [1]. Щури контрольної групи №2 отримували у вищезазначеному режимі дозування ванкоміцин, а контрольної групи №1 — внутрішньоочеревинно

В.В.Деркачевська — старший лаборант кафедри фармакології Луганського державного медичного університету

Таблиця

Вплив корвітину в динаміці на показники біохемілюмінісценції у сироватці крові щурів за умов модельованого калового перитоніту (n = 91)

Група тварин	Стат. показник	Терміни дослідження (години)		
		18	42	78
1	2	3	4	5
Амплітуда швидкого спалаху надслабкого світіння БХЛ (I_1), імп/с				
Інтактна	M ±m	618,00 18,95		
Контроль №1	M ±m P_1	800,90 12,23 <0,001	919,43 35,66 <0,001	857,90 26,47 <0,001
Контроль №2	M ±m P_1	714,90 20,28 <0,05	815,00 13,76 <0,001	706,90 11,82 <0,01
Дослідна	M ±m P_1 P_2 P_3 P_4	679,60 23,27 >0,05 <0,01 >0,05 >0,05	718,00 20,56 <0,01 <0,01 <0,01 >0,05	613,00 8,94 >0,05 <0,001 <0,001 >0,05
Референтна	M ±m P_1 P_2	703,00 22,73 >0,05 <0,01	777,70 16,78 <0,001 <0,01	662,10 19,85 >0,05 <0,001
Амплітуда повільного спалаху надслабкого світіння БХЛ (I_2), імп/с				
Інтактна	M ±m	461,10 11,81		
Контроль №1	M ±m P_1	624,40 35,30 <0,001	791,14 41,29 <0,001	672,70 29,37 <0,001
Контроль №2	M ±m P_1	512,30 30,17 >0,05	640,00 14,27 <0,001	611,70 20,01 <0,001
Дослідна	M ±m P_1 P_2 P_3 P_4	481,60 26,69 >0,05 <0,05 >0,05 >0,05	518,90 13,81 <0,05 <0,001 <0,01 <0,01	465,40 22,45 >0,05 <0,001 <0,01 <0,05
Референтна	M ±m P_1 P_2	482,30 18,59 >0,05 <0,01	603,60 10,50 <0,001 <0,01	536,00 19,12 <0,05 <0,01
Кінцеве значення інтенсивності надслабкого світіння (I_k), імп/с				
Інтактна	M ±m	68,43 2,51		
Контроль №1	M ±m P_1	106,60 3,61 <0,001	106,86 3,87 <0,001	112,90 4,19 <0,001
Контроль №2	M ±m P_1	93,43 1,37 <0,001	97,43 1,55 <0,001	90,57 5,88 <0,001
Дослідна	M ±m P_1 P_2 P_3 P_4	75,43 1,40 <0,01 <0,01 <0,01 <0,01	70,00 1,72 >0,05 <0,001 <0,001 <0,01	65,00 1,43 >0,05 <0,001 <0,01 <0,05

еквіоб'ємну кількість 0,9% розчину натрію хлориду, що складає приблизно 2,5 мл.

Інтенсивність надслабкого світіння в сироватці крові вивчали в динаміці: через 18, 42 і 78 год з початку моделювання захворювання. У роботі використовували удосконалений співробітниками кафедри метод визначення в тканинах надслабкого світіння, індукованого 3% розчином перекису водню [3].

Хемілюмінограми в сироватці крові експериментальних тварин реєстрували упродовж 5 хв, у гомогенаті кори головного мозку — протягом 3 хв за допомогою хемілюмінометра "Emillite-1105" спільного австро-німецько-російського виробництва. Спектральний діапазон приладу — 350-390 нм, діапазон вимірів — 103-1010 фотон/с. Досліджувані біосубстрати попередньо інкубували протягом 15 хв при 37°С. Фонові значення і спонтанний рівень біохемілюмінесценції (БХЛ) записували протягом однієї хвилини [7].

Кінетику надслабкого світіння оцінювали за наступними показниками: амплітуда швидкого спалаху (I_1), амплітуда повільного спалаху (I_2), час індукції повільного спалаху (τ), амплітуда кінцевого значення БХЛ ($I_к$), а також загальна світлосума реакції (S). Розрахунок досліджуваних параметрів проводили за допомогою спеціально розробленої на кафедрі фармакології ЛугДМУ комп'ютерної програми на базі процесора Intel Pentium-II-450 МГц.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням критерію t Стьюдента за допомогою програми "Statgraphics" [2].

Результати та їх обговорення

Параметри, за якими можна судити про інтенсивність процесів БХЛ у сироватці щурів на фоні калового перитоніту, наведені у таблиці, де видно істотне підвищення показника I_1 у контролі №1 в усі строки дослідження, в середньому в 1,4 рази у порівнянні з інтактними тваринами. У дослідній же групі тварин протягом усього експерименту зна-

Продовження таблиці

1	2	3	4	5
Референтна	M ±m P_1 P_2	88,71 2,63 <0,01 <0,01	85,14 2,28 <0,01 <0,01	72,71 2,09 >0,05 <0,001
Час індукції повільного спалаху (τ), с				
Інтактна	M ±m	19,00 1,09		
Контроль №1	M ±m P_1	17,00 0,61 >0,05	16,29 0,44 >0,05	16,14 0,77 >0,05
Контроль №2	M ±m P_1	18,29 0,53 >0,05	16,86 0,43 >0,05	19,00 1,21 >0,05
Дослідна	M ±m P_1 P_2 P_3 P_4	20,67 0,79 >0,05 <0,01 <0,05 >0,05	19,71 0,49 >0,05 <0,001 <0,01 >0,05	21,00 0,89 >0,05 <0,01 >0,05 >0,05
Референтна	M ±m P_1 P_2	19,86 1,07 >0,05 >0,05	19,29 0,53 >0,05 <0,01	19,29 0,73 >0,05 <0,05
Загальна світлосума реакції (S), відн. од.				
Інтактна	M ±m	55519,24 1498,54		
Контроль №1	M ±m P_1	100127,54 6504,14 <0,001	119469,29 10154,09 <0,01	101594,57 3116,44 <0,01
Контроль №2	M ±m P_1	82907,50 5372,82 <0,01	94364,00 2899,98 <0,001	91304,64 4197,84 <0,01
Дослідна	M ±m P_1 P_2 P_3 P_4	69168,71 2753,15 <0,01 <0,01 >0,05 >0,05	72914,50 3118,99 <0,01 <0,01 <0,01 <0,01	68446,50 2128,42 <0,01 <0,001 <0,01 <0,05
Референтна	M ±m P_1 P_2	74917,36 4242,21 <0,01 <0,05	88841,00 1552,16 <0,001 <0,05	81067,07 3168,34 <0,001 <0,01

Примітка: P_1 — вірогідно у порівнянні з інтактною групою; P_2 — вірогідно у порівнянні з контролем №1; P_3 — вірогідно у порівнянні з контролем №2; P_4 — вірогідно у порівнянні з референтною групою.

чення I_1 вірогідно нижче за такі, що реєструються у тварин контролю №1 (P<0,01-0,001). Також порівнюючи величини першого піку БХЛ тварин на фоні лікування ванкоміцином і корвітином із групою, де ведеться виключно монотерапія ванкоміцином, треба зазначити, що значення I_1 у тварин дослідної групи нижче, ніж у контролі №2, із максимальною різницею у 15,32% на 78 год дослідження (P<0,001). Більше того, значення I_1 у тварин дослідної групи протягом всього експерименту наближаються до величин, що є у інтактних щурів, та на 78 год вірогідно не відрізняються від них (P>0,05), що свідчить про здатність корвітину попереджувати розгалуження ланцюгових вільнорадикальних реакцій і є суттєвою передумовою уповільнення оксидативного стресу за умов модельованої форми екстремального стану.

Динаміка змін амплітуди повільного спалаху світіння у сироватці тварин із перитонітом без лікування представлена в табл. і свідчить про прискорення утворення гідропероксидів та реакційноактивних вільних радикалів, оскільки отримані значення у контролі №1 у всі строки дослідження вірогідно вище, ніж у інтактних тварин (P<0,001). Застосування корвітину призводить до вірогідного зниження амплітуди I_2 у порівнянні з контролем №1 на 18, 42 та 78 год на 29,65%, 52,46% та 44,54%, відповідно. Значення амплітуди I_2 дослідних тварин вірогідно менше за такі у тварин контролю №2 у всі строки дослідження (P<0,05-0,001), а також на 42 та 78 год у порівнянні з референтною групою (P<0,01-0,05).

При вивченні кінцевого значення інтенсивності світіння (I_K) сироватки крові щурів із перитонітом стає очевидним зміщення рівноваги у системі "синтез — розпад" продуктів радикалоутворення (див. табл.). Так, у контролі №1 на протязі всього експерименту значення I_K підвищене, в середньому, в 1,6 рази відносно інтактної групи (P<0,001). На фоні ж лікувально-профілактичного застосування корвітину величина I_K стабілізується вже на 42 год експерименту, і ця різниця не є вірогідною до кінця досліду (P>0,05). Також треба зазначити, що в дослідній серії значення I_K нижче за ті, що реєструються в референтній групі на 18 год — на 17,6%, на 42 год — на 21,63% і на 78 год — на 11,86% (P<0,01 <0,01<0,05, відповідно).

Не менш важливим показником, який характеризує стан антиоксидантного профілю у щурів з каловим перитонітом, є τ. У контролі №1, значення часу індукції повільного спалаху надслабкого світіння знижується протягом всього експерименту та не має тенденції до відновлення (див. табл.), що свідчить про незначний антиоксидантний потенціал тварин цієї групи.

Інша картина спостерігається у дослідній групі, де протягом всього експерименту реєструєть-

ся вірогідне підвищення значення τ у порівнянні з контролем №1 (P<0,01-0,001) та з контролем №2 на 18 та 42 год (P<0,05-0,01). Також значення τ у тварин на фоні застосування корвітину під час усього досліду відсутні вірогідні відмінності у порівнянні з інтактною групою (P>0,05), що може бути показником сумарного підвищення вмісту екзо- і ендогенних антиоксидантів за умов вивчаємої патології.

Інформативним показником антиоксидантного стану організму можна вважати і такий інтегральний показник, як загальна світлосума реакцій БХЛ, яка дорівнює значенню площі під хемілюмінесцентною кривою. Так, у контролі №1 значення S протягом усього експерименту, в середньому, в 1,93 рази більше за показники інтактних тварин. У дослідних тварин S у всі строки дослідження вірогідно нижче, ніж у контролі №1 (P<0,01-0,001) і на 42 та 78 год у контролі №2 (P<0,01) та референтній групі (P<0,01-0,05).

Необхідно також зазначити, що лікувально-профілактичне застосування біофлавоноїдного препарату "Корвітин" за антирадикальною активністю значно переважає референтний препарат тіотриазолін, що реалізується істотним зниженням практично всіх параметрів БХЛ-реакцій у сироватці крові тварин із каловим перитонітом (див. табл.).

ВИСНОВОК

Таким чином, отримані дані дають всі підстави стверджувати, що корвітин проявляє значну антирадикальну активність, яка реалізується обривом вільнорадикальних ланцюгових реакцій як і у сироватці крові піддослідних тварин. Саме тому ми вважаємо, що здатність вивчаємого біофлавоноїдного препарату проявляти значні антирадикальні властивості дає змогу попереджувати витрати запасів ендогенних антиоксидантів, а також зменшує гіперпродукцію активних форм кисню, які є ініціаторами процесів ПОЛ та ПОБ, що є важливим фактором для зменшення проявів ендотоксикозу за умов калового перитоніту.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Болгов Д.М. Лікувально-профілактична ефективність тіотриазоліну при синдромі тривалого роздавлювання: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2003. — 20 с.*
2. *Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. Ю.А.Данилова / Под ред. Н.Е.Бузикашвили, Д.В.Самойлова. — М.: Практика, 1999. — 459 с.*
3. *Губський Ю.І., Дунаєв В.В., Бєленічев І.Ф. та ін. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідах in vitro: Метод. рекоменд. — К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. — 26 с.*
4. *Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. член-кор. АМН Украины А.В.Стефанова. — К., 2002. — 567 с.*
5. *Курбонов К.М., Даминова Н.М. //Хирургия. — 2007. — №8. — С. 38-42.*
6. *Лук'янчук В.Д., Деркачевська В.В. //Журн. "Екстремальної медицини ім. Г.О.Можаєва". — 2009. — №1. — С. 55-61.*
7. *Лукьянчук В.Д., Стефанов А.В., Савченкова Л.В. и др. Методические рекомендации по использованию биохемилюминисценции в фармакологии / Под ред. проф. В.Д.Лукьянчука. — Луганск, 1997. — 18 с.*
8. *Deitch E.A., Vinsent J.L., Sounders W.B. Sepsis and multiple organ dysfunction. — London, 2002. — 237 p.*
9. *Hellibrend D.J. //Hosp. Pract. — 2000. — №35 (5). — P. 87-90.*
10. *Marshal J.C. //Crit. Care Med. — 2001. — №29 (Suppl.). — P. 99-106.*
11. *Sanderson J., McLauchlan W.R., Williamson G. //Free Radic. Biol. Med. — 1999. — Vol. 26 (5-6). — P. 639-645.*

Адреса для листування: 91045, м Луганськ,
кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1.
Тел. 0505872595.
Луганський державний медичний університет

Надійшла до редакції 01.12.2009 р.

ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ОБМІН ВУГЛЕВОДІВ ЗА УМОВ ЗМІНЕНОГО ФОТОПЕРІОДУ

О.Ю.Кушнір, І.Ф.Мещишен, І.М.Яремій

Буковинський державний медичний університет

Ключові слова: мелатонін; фотоперіод; вуглеводний обмін; печінка; щури

Показано, що в печінці щурів відбувалися зміни вмісту глікогену, активності піруваткінази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, лактатдегідрогенази та глюкозо-6-фосфатази, а також рівня базальної глікемії в крові у порівнянні з контролем. Різні умови освітлення протягом одного тижня призводили до активації фосфоролізу глікогену і глюконеогенезу; до пригнічення гліколізу та окисної стадії пентозофосфатного шляху окиснення глюкозо-6-фосфату за умов постійного світла та до протилежних змін за умов постійної темряви. Введення алоксандіабетичним щурам мелатоніну в дозі 5 та 10 мг/кг упродовж тижня сприяло нормалізації показників обміну вуглеводів. Екзогенний мелатонін сприяв відновленню енергетичного метаболізму. Ймовірно, в умовах повної темряви дія мелатоніну пов'язана з впливом на метаболізм глюкози, тоді як при фізіологічній пінеалектомії за відсутності мелатоніну чутливість до інсуліну збільшується.

Важливим синхронізатором ритмів функцій організму з 24-годинним режимом чергування світла і темряви є мелатонін (МТ) [7]. Мета роботи полягала у дослідженні впливу різних доз МТ на рівень базальної глікемії (БГ) у крові; на вміст глікогену (ГЛ) та активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ), піруваткінази (ПК), лактатдегідрогенази (ЛДГ) та глюкозо-6-фосфатази (Г-6-Ф-ази) у печінці щурів за умов фізіологічної норми на тлі гіпо- та гіперфункції епіфізу [9, 12].

Матеріали та методи

Експерименти проведені на 72 самцях безпородних білих щурів масою 0,18-0,20 кг. Фотоперіодичні зміни моделювали протягом 1-го тижня: 1) природна зміна світлової та темної фаз доби з 19 по 25 березня 2009 року в середньому становила 12 : 12 год; 2) штучна зміна світлової та темної фаз (світло з 08.00 до 20.00 год, освітленість на рівні кліток — 500 лк) становила 12 : 12 год; 3) постійне світло протягом доби (500 лк); 4) цілодобова темрява (0-0,5 лк) [4, 6]. Третині тварин впродовж 7-ми днів щоденно о 08.00 вводили препарат МТ (виробник "Sigma", США) [3] у дозі 10 мг/кг [13]; іншій третині — у дозі 5 мг/кг внутрішньоочеревинно. Решта тварин склала контрольну групу. Вищезазначений розподіл груп стосувався різних умов освітлення. Визначення рівня БГ проводили за допомогою приладу One Touch (виробник "Johnson & Johnson", США). Тварин забивали шляхом декапітації під легким ефірним наркозом на 8-му добу від початку експерименту [6]. У супернатанті, отриманому після центрифугування 5%-го гомогенату печінки при 900 g, визначали вміст ГЛ та активність ферментів за стандартними методиками [1, 2]. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за методикою Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Різні умови освітлення впродовж 1-го тижня (табл. 1) призводять до зменшення рівня БГ на 37% за умов постійної темряви при порівнянні з показниками контрольних тварин в умовах рівнодення. Введення МТ: 1) у дозі 10 мг/кг викликало зниження рівня БГ на 30% за умов рівнодення, на 27% — за умов постійного світла, на 35% — за умов постійної темряви, що вірогідно відрізняється від показників контролю на 1-шу добу експерименту; 2) у дозі 5 мг/кг призводило до зниження рівня БГ на 32% за умов постійної темряви у порівнянні з вихідними показниками, що вказує на гіпоглікемічну дію препарату МТ [11, 14].

У печінці контрольних щурів, які перебували за умов постійного світла, зросла (табл. 2) активність ЛДГ на 22% та знизилась активність Г-6-ФДГ і ПК на 20 й день на 16% відповідно; за умов постійної темряви активність Г-6-ФДГ зросла на 42% у порівнянні з показниками за умов рівнодення.

Уведення МТ у дозі 5 та 10 мг/кг тваринам призвело до: 1) підвищення за умов рівнодення активності Г-6-ФДГ на 15 і 32% та ПК на 14% (у дозі 10 мг/кг) та зниження активності Г-6-Ф-ази на 23 і 43% та ЛДГ на 14% (у дозі

О.Ю.Кушнір — здобувач кафедри медичної хімії Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці)

Таблиця 1

Рівень базальної глікемії натще в крові щурів за умов різної довжини світлового періоду (ммоль/л), (M±m, n=6 у кожній групі)

Умови експерименту		Показники	
		на 1-у добу (до введення мелатоніну)	на 8-у добу (7 днів уведення мелатоніну)
Природне рівнодення С : Т = 12 : 12	Контроль	5,4±0,97	5,3±0,92
	Контроль + мелатонін, 5 мг/кг	5,6±0,66	4,9±0,57
	Контроль + мелатонін, 10 мг/кг	5,7±0,72	3,8±0,25[a,d]
Штучне рівнодення С : Т = 12 : 12	Контроль	5,5±0,74	5,4±0,76
	Контроль + мелатонін, 5 мг/кг	5,4±0,40	4,8±0,55
	Контроль + мелатонін, 10 мг/кг	5,6±0,57	4,0±0,22[a,d]
Постійне світло С : Т = 24 : 0	Контроль	5,2±0,51	5,8±0,38
	Контроль + мелатонін, 5 мг/кг	5,3±0,81	4,9±0,71
	Контроль + мелатонін, 10 мг/кг	5,2±0,24	4,6±0,12a,d
Постійна темрява С : Т = 0 : 24	Контроль	5,1±0,75	3,3±0,08[c,d]
	Контроль + мелатонін, 5 мг/кг	5,2±0,60	3,5±0,47[c,d]
	Контроль + мелатонін, 10 мг/кг	5,2±0,72	3,4±0,36[c,d]

Примітки:
1) С : Т = 12 : 12 — зміна світлової та темної фаз становила 12 : 12 год, С : Т = 24 : 0 — зміна світлової та темної фаз становила 24 : 0 год, С : Т = 0 : 24 — зміна світлової та темної фаз становила 0 : 24 год;
2) [a] — зміни вірогідні в межах групи стосовно значень контрольних тварин у відповідних досліду умовах освітлення (p≤0,05);
3) [b] — зміни вірогідні в межах групи стосовно значень тварин, яким проводили введення препарату мелатоніну в дозі 5 мг/кг у відповідних досліду умовах освітлення (p≤0,05);
4) [c] — зміни вірогідні стосовно значень контрольних тварин за умов природного (штучного) рівнодення (p≤0,05);
5) [d] — зміни вірогідні в межах групи стосовно 1-ї доби (p≤0,05).

Таблиця 2

Вплив мелатоніну у дозі 5 та 10 мг/кг на вміст глікогену та активність деяких ферментів печінки за умов різної довжини світлового періоду (M±m, n=6 у кожній групі)

Умови експерименту		Показники				
		глікоген, мг%	глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназа, нмоль/хв×мг білка	піруват-кіназа, мкмоль/хв×мг білка	лактат-дегідро-геназа, нмоль/хв×мг білка	глюкозо-6-фосфатаза, мкг/хв×мг білка
Природне рівнодення	К	3191±46,4	6,4±0,26	51,9±2,60	2,5±0,03	22,0±1,17
	К + М1	3341±65,9	7,4±0,23[a]	53,0±2,50	2,4±0,05	17,1±1,10[a]
	К + М2	3363±96,1	8,4±0,29[a,b]	60,6±2,51[a,b]	2,2±0,04[a,b]	12,4±0,79[a,b]
Штучне рівнодення	К	3219±56,6	6,5±0,27	52,2±2,33	2,5±0,04	22,2±0,80
	К + М1	3369±54,2	7,6±0,34[a]	53,5±2,48	2,4±0,04	17,7±0,91[a]
	К + М2	3410±71,9	8,5±0,34[a,b]	60,9±2,60[a,b]	2,1±0,05[a,b]	13,0±0,61[a,b]
Постійне світло	К	3003±82,1	5,3±0,26[c]	43,7±2,56[c]	3,0±0,07[c]	24,3±1,21
	К + М1	3148±27,2	6,9±0,15[a]	52,2±3,06[a]	2,6±0,04[a]	20,4±1,17[a]
	К + М2	3209±42,7	9,2±0,28[a,b,c]	55,6±1,99[a]	2,1±0,06[a,b,c]	18,3±1,06[a,c]
Постійна темрява	К	3232±52,1	8,8±0,32[c]	55,0±1,69	2,4±0,04	19,8±1,18
	К + М1	3402±71,5	6,4±0,30[a]	59,1±4,46	2,0±0,03[a,c]	14,4±1,38[a,c]
	К + М2	3624±59,5[a]	6,2±0,25[a]	65,6±2,96[a,c]	1,9±0,05[a,c]	11,8±0,77[a,c]

Примітки:
1) К — інтактний контроль, К + М1 — значення тварин, яким проводили введення мелатоніну у дозі 5 мг/кг, К + М2 — значення тварин, яким проводили введення мелатоніну у дозі 10 мг/кг;
2) [a] — зміни вірогідні в межах групи стосовно значень контрольних тварин у відповідних досліду умовах освітлення (p≤0,05);
3) [b] — зміни вірогідні в межах групи стосовно значень тварин, яким проводили введення препарату мелатоніну в дозі 5 мг/кг у відповідних досліду умовах освітлення (p≤0,05);
4) [c] — зміни вірогідні стосовно значень контрольних тварин за умов природного (штучного) рівнодення (p≤0,05).

10 мг/кг) відповідно у порівнянні з контролем; 2) збільшення за умов постійного світла активності Г-6-ФДГ і ПК на 25 і 73% та 19 і 28% відповідно, а також до зниження активності ЛДГ на 15 і 30% та Г-6-Ф-ази на 25% (у дозі 10 мг/кг) відповідно у порівнянні з контролем; 3) зниження за умов постійної темряви активності Г-6-ФДГ (даний показник вірогідно не відрізнявся від показників контролю за умов рівнодення), збільшення вмісту ГЛ та активності ПК на 12 і 20% (у дозі 10 мг/кг) відповідно та зниження активності ЛДГ на 21% (у дозі 10 мг/кг) та Г-6-Ф-ази на 27 і 40% відповідно у порівнянні з контролем.

Отримані дані узгоджуються з дослідженнями, які виявили порушення включення глюкози в цикл Кребса в пінеалектомованих щурів і відновлення енергетичного метаболізму під впливом екзогенного МТ [5, 8, 10]. Згідно з отриманими нами результатами виявилося доцільним відтворення хроноритму виділення інсуліну (основного гормону із гіпоглікемічною дією) на прикладі препарату мелатоніну, тобто його введення у світловий період доби з максимумом вранці [14] для виявлення впливу на рівень базальної глікемії та стан вуглеводного обміну, що при подальших дослідженнях створило певну перспективу доклінічного спостереження препарату мелатоніну у якості гіпоглікемічного засобу при абсолютній недостатності інсуліну, тобто при цукровому діабеті першого типу.

ВИСНОВОК

Введення щурам МТ у дозі 5 та 10 мг/кг щоденно впродовж 7-ми днів чинить корегуючий вплив на рівень базальної глікемії та показники обміну вуглеводів у печінці щурів за умов зміненого фотоперіоду (постійне світло, постійна темрява).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Анисимов В.Н., Виноградова И.А. //Вопр. онкол. — 2006. — Т. 53, №5. — С. 491-498.*
2. *Бабич Н.О., Антоняк Г.Л., Тымочко М.Ф. //Вопросы мед. химии. — 2000. — №2. — Режим доступу до журн. : http://medi.ru/pbmc/8800209.htm*
3. *Бондаренко Л.А., Горбач Т.В., Геворкян А.Р. //Проблеми ендокринної патол. — 2008. — №3. — С. 56-61.*
4. *Булик Р.Є. //Вісник наукових досліджень. — 2008. — №1. — С. 78-80.*
5. *Городецький В.К. //Клиническая лабораторная диагностика. — 2006. — №2. — С. 25-32.*
6. *Заморський І.І., Пішак В.П., Мещишен І.Ф. //Фізіол. журн. — 1999. — Т. 45, №4. — С. 69-75.*
7. *Мелатонин в норме и патологии / Под ред. Ф.И.Комарова, С.И.Раппопорта, Н.К.Малиновской, В.Н.Анисимова. — М.: ИД Медпрактика, 2004. — 524 с.*
8. *Труфакин В.А., Шурлыгина А.В. //Вестник рос. АМН. — 2006. — №9-10. — С. 121-127.*
9. *Cathy Cailotto, Caroline van Heijningen, Jan van der Vliet et al. //Endocrinol. — 2008. — Vol. 149, №4. — P. 1914-1925.*
10. *Derlacz R.A., Poplawski P., Napierala M. et al. //J. Pineal Res. — 2005. — Vol. 38, №3. — P. 164-169.*
11. *Ha E., Yim S.V., Chung J.H. et al. //J. Pineal Res. — 2006. — Vol. 41, №1. — P. 67-72.*
12. *Haus E. //Adv. Drug Deliv. Rev. — 2007. — Vol. 31, №9-10. — P. 985-1014.*
13. *Kanter Mehmet, Uysal Hamdi, Karaca Turan, Sagmanligil Hulia Ozdemir //Arch. Toxicol. — 2006. — Vol. 80, №6. — P. 362-369.*
14. *Peshke E. //J. Pineal Res. — 2008. — Vol. 44, №1. — P. 26-40.*

Адреса для листування: 58000, м. Чернівці,
пл. Театральна, 2. Тел. (3722) 3-75-61.
Буковинський державний медичний університет

Надійшла до редакції 26.01.2010 р.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИСУДОМНОЇ ДІЇ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1

К.Г.Щокіна, С.Ю.Штриголь, О.М.Іщенко***

Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету*
Науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів**

Ключові слова: протисудомна дія; рекомбінантний антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1); судоми, викликані стрихніном, тіосемікарбазидом; коразол

Проведено експериментальне дослідження протисудомної дії рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1) на трьох моделях судом з різною етіологією, що дозволило різнобічно оцінити механізм дії досліджуваного препарату. Результати проведених досліджень свідчать, на моделі коразолових судом АРІЛ-1 чинить виражений протисудомний ефект, за яким не поступається дії референс-препарату діазепаму, хоча й застосовується в дозі, яка в 6,7 рази нижча за діазепам. На моделі судом, спричинених стрихніном, АРІЛ-1 на відміну від препарату порівняння гліцину не виявляє протисудомної дії. На моделі судом, викликаних тіосемікарбазидом, АРІЛ-1 спричиняє помірну протисудомну дію, яка достовірно не відрізняється від дії референс-препарату депакіну в дозі 150 мг/кг та поступається за вираженістю дії депакіну в дозі 300 мг/кг. Проведені дослідження підтвердили наявність у АРІЛ-1 ГАМК-позитивних властивостей та довели перспективність його подальшого вивчення в якості протисудомного засобу.

За даними ВООЗ епілепсія є одним з найпоширеніших захворювань нервової системи. Кожного року захворюваність на епілепсію збільшується на 2 млн осіб, тому сьогодні в світі нараховується понад 40 млн хворих на епілепсію, що складає 0,68% популяції планети [1]. 80% хворих на епілепсію не отримують адекватного лікування. Також відомо, що судомні напади виникають при інших патологічних станах, а саме, при гіпертермії, гіперглікемії, черепно-мозкових травмах, токсичному ураженні мозку судомними отрутами, при інфекційних ураженнях ЦНС тощо [10].

Профілактика та лікування судомних нападів є однією з важливих медичних та соціальних проблем сьогодення. Найбільш розповсюдженими протисудомними препаратами є похідні барбітурової кислоти (фенобарбітал), бензодіазепіну (діазепам), сукциніміду (етосуксимід), гідантоїну (фенітоїн), карбоксаміду (карбамазепін), жирні кислоти (вальпроат натрію), сульфат-заміщені моноцукри (топірамат) тощо. Треба визначити, що тривале вживання більшості протисудомних препаратів може призвести до пригнічення центральної нервової системи, млявості, сонливості, загальмованості, м'язової слабкості, порушення координації рухів, зниження швидкості психічних та фізичних реакцій, погіршення пам'яті, зниження потенції і, що найважливіше, до розвитку лікарської залежності та наркоманії [2, 6, 8, 9]. Тому існує значна потреба в протисудомних лікарських препаратах, здатних попереджати та припиняти напади судом. Отже, створення нових препаратів з подібною фармакологічною активністю є актуальним завданням.

Відомо, що функція імунної системи регулюється мозковими структурами, а також нейрохімічними системами мозку [3, 19]. На підставі цього можна дослідити прямий зв'язок між імунними порушеннями та порушеннями нервової регуляції. Доведено, що цитокіни, зокрема інтерлейкін-1, інтерлейкін-2, інтерлейкін-6, інтерферон, фактор некрозу пухлини, здатні регулювати функції ЦНС [7, 21]. Однією з груп медіаторів, за допомогою яких реалі-

К.Г.Щокіна — канд. фармац. наук, доцент кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

С.Ю.Штриголь — доктор мед. наук, професор кафедри технології ліків з клінічною фармакологією та фармацевтичною опікою Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

О.М.Іщенко — канд. хім. наук, старший науковий співробітник Науково-дослідного інституту особливо чистих препаратів (м. Санкт-Петербург)

Таблиця 1

Вплив антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 та діазепаму на перебіг коразолових судом у мишей, n = 50

Показник	АРІЛ-1, 15 мг/кг		Діазепам, 0,1 г/кг	
	контроль (n = 7)	дослід (n = 8)	контроль (n = 27)	дослід (n = 8)
Латентний період клоніко-тонічних судом, хв	2,8±0,3	9,1±3,4	3,9±0,3	8,2±1,6*
Тяжкість судом, бали	5,6±0,3	3,8±0,5*	5,8±0,1	4,4±0,6*
Кількість клоніко-тонічних судом на 1 тварину	6,1±1,7	3,3±1,1	4,0±0,4	2,5±0,6*
Кількість тварин з клонічними судомами, %	100	75*	100	88*
Кількість тварин з тонічними судомами, %	100	75*	93	50*
Час життя, хв	18,6±7,9	20,2±3,9	25,0±3,4	20,8±8,4
Летальність, %	100	37,5*	93	38*

Примітка: * — достовірно по відношенню до контрольної патології (p≤0,05).

зується взаємозв'язок між імунокомпетентними та нервовими клітинами, є цитокіни, зокрема ІЛ-1. Є дані літератури, що свідчать про участь ІЛ-1 в центральних механізмах регуляції фізіологічних функцій організму та впливу на активність моторних зон кори головного мозку тощо [14, 19, 20].

Метою дослідження стало експериментальне вивчення протисудомної дії рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1). В якості об'єкта дослідження використано АРІЛ-1, отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП.

Матеріали та методи

Вивчення протисудомної дії АРІЛ-1 проводили на 106 білих мишах самцях масою 15-22 г на трьох моделях судом з різною етіологією, що дозволило різнобічно оцінити механізм дії досліджуваного препарату [1, 4]. Умовно ефективна церебропротекторна доза АРІЛ була визначена у попередніх дослідженнях [15].

Коразолові судоми моделювали внутрішньоочеревинним введенням коразолу в дозі 90 мг/кг. Механізм судомної дії коразолу зумовлений пригнічуючим впливом на барбітурат-бензодіазепін-ГАМКергічний комплекс та зниженням активності ГАМК і ГАМКергічних гальмівних процесів [11, 12]. В якості референс-препарату було обрано діазепам, який внаслідок стимуляції бензодіазепінових рецепторів збільшує активність ГАМК, що приводить до відкриття хлорних каналів, гіперполяризації клітинних мембран та зниження збудливості нейронів епілептогенного осередка. При відтворенні моделі лабораторних тварин розподілили на наступні чотири групи: перша та третя — контрольна патологія — тварини отримували коразол у дозі 90 мг/кг внутрішньоочеревинно, n = 7 для АРІЛ-1 та n = 27 для діазепаму; друга група — АРІЛ-1, 15 мг/кг підшкірно + коразол, n = 8; четверта група — діазепам у дозі 0,1 мг/кг внутрішньоочеревинно + коразол, n = 8.

Другу модель судом відтворювали внутрішньоочеревинним введенням стрихніну в дозі 2 мг/кг. Механізм дії стрихніну пов'язаний переважно з пригніченням дії гліцинергічного гальмування, особливо в синапсах спинного мозку [11, 12]. Тому препаратом порівняння обрали гліцин. Тварин також розподілили на чотири групи: перша та третя (контрольна патологія) — стрихнін у дозі 2 мг/кг внутрішньоочеревинно, n = 7 для АРІЛ-1 та n = 6 для гліцину; друга — АРІЛ-1 у дозі 15 мг/кг підшкірно + стрихнін, n = 6; четверта — гліцин у дозі 50 мг/кг внутрішньоочеревинно + стрихнін, n = 6.

Третю модель відтворювали підшкірним введенням тіосемікарбазиду в дозі 25 мг/кг (що становить $ЕД_{97}$), механізм дії якого зумовлений послабленням ГАМКергічних гальмівних процесів внаслідок інгібування глутаматдекарбоксилази та пригнічення синтезу ГАМК. Препаратом порівняння обрано депакін (Sanofi, Франція). Він містить вальпроат натрію, який гальмує руйнування та стимулює синтез ГАМК, що відповідає ГАМК-негативному механізму експериментальних судом [5, 13, 16, 18]. Для проведення дослідження мишей розподілили на п'ять груп: перша та третя — контрольна патологія n = 5 для АРІЛ-1 та n = 9 для депакіну, тварини отримували тіосемікарбазид у дозі 25 мг/кг; друга — тварини отримували АРІЛ-1 у дозі 15 мг/кг підшкірно + токсикант; четверта та п'ята — отримували депакін у дозах 150 мг/кг (n = 6) та 300 мг/кг (n = 5) + тіосемикарбазид.

АРІЛ-1 та препарати порівняння вводили за 10-15 хв до моделювання відповідної судомної патології. В якості показників протисудомної дії обрано латентний період, тривалість клоніко-тонічного нападу в хв, тяжкість судом, кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу, середню кількість тварин з клонічними та тонічними судомами, а також летальність у групі в %. Тяжкість судом визначали в балах: 1 — здригання, 2 — манежний біг, 3 — клонічні напади, 4 — клоніко-тонічні судоми з боковим положенням, 5 — тонічна екстензія, 6 — тонічна екстензія, що призводить до загибелі тварин.

У разі обліку результатів у вигляді середня±стандартна помилка статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Стьюдента, у разі реєстрації результатів в альтернативній формі — за кутовим перетворенням Фішера.

Результати та їх обговорення

Кількісні результати досліджень наведені в табл. 1-3.

Таблиця 2

Вплив антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 та гліцину на перебіг судом у мишей, викликаних стрихніном, n = 25

Показник	АРІЛ-1, 15 мг/кг		Гліцин, 50 мг/кг	
	контроль (n = 7)	дослід (n = 6)	контроль (n = 6)	дослід (n = 6)
Латентний період клоніко-тонічних судом, хв	8,6±0,5	6,3±1,5	2,7±0,3	4,2±0,6*
Тяжкість судом, бали	5,4±0,2	5,5±0,1	5,5±0,2	5,3±0,2
Кількість клоніко-тонічних судом на 1 тварину	2,3±0,5	4,6±0,7	1,5±0,3	1,3±0,2
Кількість тварин з клонічними судомами, %	100	100	100	100
Кількість тварин з тонічними судомами, %	100	100	100	100
Час життя, хв	8,7±0,6	7,7±0,4	4,2±0,7	10,0±3,6
Летальність, %	83,3 (5/6)	100	100	100

Примітка: * — достовірно по відношенню до контрольної патології (p≤0,05).

Аналіз даних табл. 1 свідчить, що в групі тварин, які одержували АРІЛ-1 у дозі 15 мг/кг, латентний період судомних нападів достовірно збільшився у середньому в 3,3 рази, тяжкість судом знизилась у 1,5 рази та у 1,8 рази зменшилась кількість судом на 1 тварину відносно показника групи контрольної патології.

У групі тварин, які отримували діазепам, тривалість латентного періоду судомних нападів достовірно збільшилась у 2,1 рази, тривалість судомного періоду — в 1,7 рази, час життя тварин збільшився в 1,2 рази. Спостерігалось зниження тяжкості (в 1,3 рази) та кількості клонічних і тонічних судомних нападів на 1 тварину (в 1,6 рази). Клонічні напади зафіксовані у 88% мишей, тонічні — у 50%, що достовірно в 1,5 рази нижче, ніж аналогічний показник у групі мишей, які отримували АРІЛ-1. Показник летальності в групах мишей, що отримували АРІЛ-1 та діазепам, співпадає (37,5-38%).

Таким чином, на моделі судом, викликаних введенням коразолу, АРІЛ-1 чинить виражений протисудомний ефект, за яким не поступається препарату порівняння діазепаму.

За результатами табл. 2 визначено, що введення АРІЛ-1 не призвело до достовірних змін латентного періоду судомних нападів, тяжкості судом, кількості клоніко-тонічних судом на одну тварину та часу життя піддослідних тварин порівняно з показниками групи контрольної патології.

Введення гліцину сприяло достовірному подовженню латентного періоду та підсиленню тенденції до збільшення часу життя в 2,4 рази (одна миша прожила 26 хв). Також спостерігалось деяке зниження тяжкості судом: 2 тварини з 6 пережили тяжкі п'ятибальні судоми та залишались в боковому положенні з періодичними клонічними судомами упродовж 6-18 хв. Це дає змогу стверджувати, що загибель мишей була спричинена не тільки тонічним скороченням дихальних м'язів та гострою зупинкою дихання, як це типово для дії стрихніну, але й зростанням гіпоксії та відповідно набряком мозку [11].

АРІЛ-1 та гліцин не зменшували кількості тварин з клонічними та тонічними судомами, а також їх летальність.

Таким чином, на моделі судом, викликаних стрихніном, АРІЛ-1 не чинить протисудомної дії.

На моделі судом, спричинених введенням тіосемікарбазиду, АРІЛ-1 в дозі 15 мг/кг сприяв достовірному збільшенню латентного періоду судом та часу життя піддослідних тварин порівняно з групою контрольної патології (в 1,3 рази та 1,4 рази відповідно), а також виявляв певну тенденцію до зниження тяжкості судом.

Введення препарату порівняння депакіну в дозі 150 мг/кг, на-

Таблиця 3

Вплив антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 та депакіну на перебіг судом у мишей, викликаних тіосемікарбазидом, n = 31

Група тварин	Кількість тварин	Доза, мг/кг	Латентний період судом, хв	Тяжкість судом, бали	Кількість клоніко-тонічних судом на 1 тварину	Кількість тварин з судомами, %		Час життя, хв	Летальність, %
						клонічними	тонічними		
Контроль	5	-	48,6±2,3	6,0±0	3,0±0,6	100	100	81,8±8,8	100 (5/5)
АРІЛ-1	6	15	65,2±6,0*	5,6±0,2	3,0±0,6	100	100	111,2±7,1*	100 (6/6)
Контроль	9	-	64,5±3,3	6,0±0	3,8±0,5	100	100	99,2±14,1	100 (9,9)
Депакін	6	150	57,8±2,8*	5,3±0,3*	2,3±0,4*	100	100	79,8±7,2*	100 (6/6)
Депакін	5	300	109,0±11,4*	4,7±0,4*	3,5±0,9	80*	80*	164,0±21,5*	80* (4/5)

Примітка: * — достовірно по відношенню до контрольної патології (p≤0,05).

впаки, сприяло достовірному скороченню латентного періоду судомних нападів (в 1,1 рази) та часу життя піддослідних тварин (в 1,2 рази) порівняно з контрольною патологією. Але під дією депакіну в дозі 150 мг/кг спостерігалось достовірне зниження тяжкості судом та кількості клоніко-тонічних нападів на одну тварину. Кількість тварин з клоніко-тонічними судомами та летальність під впливом обох досліджуваних речовин склала 100%.

Збільшення дози депакіну до 300 мг/кг не призвело до зменшення тяжкості судом, але спричинило достовірне подовження латентного періоду судом в 1,7 рази, знизило тяжкість судом на одну тварину в 1,3 рази. Кількість тварин з клоніко-тонічними судомами та летальність порівняно з групою контрольної патології зменшились на 20%, час життя тварин збільшився в 1,7 рази.

Таким чином, на даній моделі судом АРІЛ-1 виявив помірну протисудомну дію, за якою не поступався референс-препарату в дозі 150 мг/кг. Також варто зазначити, що доза АРІЛ-1 була в 10 разів нижче за дозу депакіну, тобто активність досліджуваної речовини значно вища.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що на моделі коразолових судом АРІЛ- 1 чинить виражений протисудомний ефект, за яким не поступається дії референс-препарату діазепаму, хоча й застосовується в дозі в 6,7 рази нижчій за діазепам. На моделі судом, спричинених стрихніном, АРІЛ-1 на відміну від препарату порівняння гліцину не виявляє протисудомної дії. На моделі судом, викликаних тіосемікарбазидом, АРІЛ-1 спричиняє помірну протисудомну дію, яка достовірно не відрізняється від дії референс-препарату депакіну в дозі 150 мг/кг та поступається за вираженістю дії депакіну в дозі 300 мг/кг.

Співставлення протисудомної дії АРІЛ-1 на різних моделях судом дає змогу припустити механізм його протисудомного ефекту, який, імовірно, пов'язаний зі впливом на активність ГАМК та не залежить від активності гліцинергічних гальмівних процесів. Проведені дослідження підтвердили наявність у АРІЛ-1 ГАМК-позитивних властивостей та довели перспективність його подальшого вивчення в якості протисудомного засобу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Гацура В.В. Методы первичного фармакологичного исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — 143 с.*
2. *Генералов В.О., Федин А.И., Прокина Е.В., Мишнякова Л.П. //Атмосфера. Нервные болезни. — 2005. — №2. — С. 50-52.*
3. *Данн А., Визорек М., Свиргил А. Механизмы сигнальной трансдукции цитокинов в мозге //Матер. Междунар. симпоз. "Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии", Санкт-Петербург, Россия, 16-19 июня 2009 г. — С.Пб., 2009. — 664 с.*
4. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 352-360.*
5. *Калинин В.В. //Психиатрия и психофармакотерапия. — 2005. — Т. 5, №3. — С. 37-45.*
6. *Каркашадзе М.З., Студеникин В.М., Маслова О.И. и др. //Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, №3. — С. 43-49.*
7. *Катафучи Т. Нейромодулирующее действие и механизмы цитокин-индуцированной супрессии медиальных преоптических нейронов //Матер. Междунар. симпоз. "Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии", Санкт-Петербург, Россия, 16-19 июня 2009 г. — С.Пб., 2009. — 664 с.*
8. *Компендіум 2007 — лікарські препарати / За ред. В.М.Коваленка, О.П.Вікторова. — К.: МОРІОН, 2007. — 2270 с.*
9. *Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. — М.: Вузовская книга, 2000. — 207 с.*
10. *Масштаб неврологических и психиатрических проблем в последнем десятилетии XX века и тенденции их будущего развития в свете статистическо-эпидемиологических данных ВОЗ // Журн. неврол. и психиатр. — 1999. - №1. — С. 56-63.*
11. *Машковский М.Д. Лекарственные сердства. — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: РИА "Новая волна": Издатель Умеренков, 2008. — 1206 с.*
12. *Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ / Т.А.Воронина, Р.У.Островская //Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Ремедиум, 2005. — С. 153-158.*
13. *Морозов П.В. //Психиатрия и психофармакотерапия. — 2004. — Т. 6, №1. — С. 89-96.*
14. *Симбирцев А.С. //Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, №2. — С. 16-22.*

15. *Супрун Е.В., Штриголь С.Ю., Іщенко О.М. //Клінічна фармація. — 2009. — Т. 13, №1. — С. 59-63.*
16. *Тюренков И.Н., Бородкина Л.Е., Воронков А.В. //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2004. — №11. — С. 24-27.*
17. *Biton V., Mirza W. //Neurol. — 2001. — №56. — P. 172-177.*
18. *Betts T., Yarrow H. //Seizure. — 2003. — №12. — P. 323-329.*
19. *Donath M.Y., Storling J., Berchtold L.A. et al. //Endocr. Rev. — 2008. — №29. — P. 334-350.*
20. *Hallegua D.S., Weisman M.H. //Ann. Rheum. Dis. — 2002. — №61 (11). — P. 960-967.*
21. *Parry-Jones A.R., Liimatainen T., Kauppinen R.A. et al. //Magn. Reson. Med. — 2008. — №59. — P. 1239-1249.*

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (57) 706-30-69.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 26.01.2010 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **ацетилсаліцилову кислоту** (Аналгетики-антипіретики. Код АТС N02BA01)

Хвора Р. (17 років) для усунення симптоматики ГРВІ (самолікування) прийняла препарат, яки й містить ацетилсаліцилову кислоту (перорально, 500 мг одноразово). Через 2 години після першого прийому препарату, який містить ацетилсаліцилову кислоту, у хворої виникло висипання за типом кропив'янки, відчуття свербежу. Препарат, який містить ацетилсаліцилову кислоту, було відмінено. Викликана карета швидкої допомоги, після надання невідкладної допомоги (дексазон, супрастин, агістам, семпрекс, ентеросгель) хвору було госпіталізовано до обласної лікарні. В минулому спостерігався набряк Квінке при застосуванні цитрамону.

Інформація надійшла від Кіровоградського регіонального відділення ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України

РОЛЬ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ЛИПИ СЕРЦЕЛИСТОЇ У ЛІКУВАННІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ

А.Ю.Позднякова, Т.О.Куценко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: фітопрепарати; виразкова хвороба; противиразкова активність; липа серцелиста

Аналіз даних літератури свідчить про актуальність і доцільність використання фітопрепаратів для лікування виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки. Ефективний вплив на патогенез виразкоутворення здійснюється завдяки тому, що лікарські рослини містять складну композицію біологічно активних речовин (БАР), лікувальні властивості яких багатогранні. Наведені дані свідчать про перспективність та патогенетичну виправданість створення противиразкових препаратів на основі БАР липи серцелистої з огляду на її фітохімічний склад, тому що вони забезпечують основні напрямки противиразкової терапії і здатні активно підсилювати продукцію захисного слизу, відновлювати структуру слизової оболонки шлунка, пригнічувати її запалення, активізувати регенерацію клітин епітелію слизової оболонки шлунка і, відповідно, стимулювати захисні фактори. Завдяки цьому доцільним є проведення скринінгових досліджень різних екстрактів БАР липи серцелистої як потенційних противиразкових засобів.

Ветіології та патогенезі виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки до теперішнього часу залишаються нез'ясовані питання, на які не може відповісти жодна з існуючих теорій щодо даного захворювання. На сучасному етапі знань виникнення виразкової хвороби розглядається як наслідок порушення рівноваги між захисними механізмами слизової оболонки шлунка і факторами агресії з перевагою на користь останніх. Очевидно, що виразковий процес у шлунку і дванадцятипалій кишці є кінцевим етапом складного поліетіологічного і поліпатогенетичного захворювання, в патогенез якого залучені і ЦНС, і вегетативна нервова система, і біогенні аміни і пептидні гормони травного тракту, і мікробна інвазія Helicobacter pylori [2, 3, 13, 38, 39, 51].

Для лікування виразкової хвороби шлунка традиційно застосовується велика кількість лікарських препаратів, серед яких антацидні, антисекреторні, обволікаючі, адсорбенти, гастропротекторні, антихелікобактерні засоби, препарати, що впливають на нервову систему та інші. Такий широкий арсенал ліків обумовлений особливостями захворювання: різноманітністю причин, частими рецидивами, необхідністю комбінованої терапії, у тому числі з включенням фітопрепаратів [1, 4, 5, 8, 9, 18, 21, 25, 29-32, 42, 44, 48, 49, 52].

Відомо, що застосування комплексної терапії на базі лікарських рослин у профілактичних цілях і для лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки є актуальним. Ефективність впливу на патогенез виразкоутворення здійснюється завдяки тому, що лікарські рослини містять складну композицію біологічно активних речовин (БАР), лікувальні властивості яких багатогранні [7, 10, 17, 18, 25, 36, 42].

БАР рослин, що впливають на шлунково-кишковий тракт, мають протизапальну, репаративну, обволікаючу, в'яжучу, антиоксидантну, мембраностабілізуючу дію, що й обумовлює можливість впливу на різні ланки патогенезу виразкової хвороби [14, 23, 25, 27-29, 35, 36, 43, 50].

Інтерес викликає можливість створення препаратів на основі БАР суцвіть липи серцелистої, так як сировинна база даної лікарської рослини в Україні велика, БАР, що входять до складу липи, нетоксичні, а також здавна відомий великий досвід застосування липи в народній медицині [11, 15, 19, 43, 50].

Здавна настої та відвари суцвіть липи застосовують головним чином як жарознижуючий і протизапальний засіб при грипі, застудних і респіраторних захворюваннях, бронхітах, інфекційних хворобах у дітей, невралгіях, циститах та ін. [34, 36].

Липовий цвіт використовують замість чаю для заварки у вигляді гарячого настою при гіпертонічній хворобі, судинних кризах, клімактеричних розладах. Цей напій сприяє рясному потовиділенню, виділенню хлоридів, зниженню артеріального тиску, діє заспокій-

А.Ю.Позднякова — аспірант кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

ливо. Липовим настоєм полощуть ротову порожнину при гострих та хронічних запальних процесах у ній. У вигляді припарок, примочок настої липового цвіту застосовують при невритах, невралгіях, опіках, виразках, захворюваннях суглобів, геморої. Настій квіток липи використовують для полоскання ротової порожнини при стоматитах і гінгівітах [28, 34, 36].

Галенові препарати суцвіть липи підвищують діурез, збільшують секрецію шлункового соку, стимулюють утворення жовчі і полегшують її надходження до дванадцятипалої кишки [33, 37]. Крім того, препарати суцвіть липи чинять м'яку седативну дію на центральну нервову систему, їх рекомендують при запаленні сечового міхура і нирок, при сольовому діатезі [11, 22], а у вигляді примочок і припарок застосовують при подагричних болях у суглобах. Існують дані, що препарати липи стабілізують нервову систему, перешкоджають втраті свідомості і знижують ризик епілептичних нападів, заспокоюють при істерії, неврозах [6, 15, 24, 35, 50].

Квітки липи мають багатий фітохімічний склад. Встановлено, що вони містять ефірну олію (близько 0,05%), до складу якої входить сесквітерпеновий спирт фарнезол — головний компонент ефірної олії, присутністю якого пояснюється запах свіжої сировини, а також тритерпеновий глікозид — тіліацин, що володіє фітонцидною активністю. Крім того, у цвіті липи містяться полісахариди (7-10%), що включають галактозу, глюкозу, рамнозу, арабінозу, ксилозу і галактуронову кислоту; макроелементи: калій, кальцій, магній, залізо; мікроелементи: марганець, мідь, цинк, кобальт, молібден, хром, алюміній, селен, нікель, стронцій, свинець, барій, іридій [15]. Цвіт липи містить значну кількість вільних цукрів, дубильних речовин, каротин, віск, фітонциди. Крім того, з квіток виділені тритерпенові сапоніни, флавоноїди в кількості 4-5% і аскорбінова кислота (31,6%) [19]. Є й інші компоненти, що обумовлюють дію липи, однак флавоноїди, полісахариди та ефірна олія відіграють основну роль [12, 22, 33, 34, 36, 37].

Відомо, що настої квіток липи мають протизапальну дію, обумовлену біофлавоноїдами, пригнічують переважно ексудативну фазу на різних моделях асептичного запалення, сприяють більш ранньому відмежуванню запального процесу від навколишньої тканини. Ефірні олії липи також мають протизапальну і антибактеріальну активність [6, 26, 40, 46, 47].

Слиз, що входить до складу БАР липи, володіє великою поглинаючою здатністю, внаслідок чого він адсорбує продукти життєдіяльності мікрофлори кишечника, компоненти їжі і травних соків, різні отрути. Покриваючи запалену тканину, слиз перешкоджає тепловіддачі і діє як зігріваючий компрес. Крім того, слизові речовини оберігають тканину від зовнішніх подразнень, внаслідок чого зменшується біль, знімаються спазми шлунково-кишкового тракту. Таким чином, створюються нормальні умови для роботи травного тракту [34, 35].

БАР липи взаємодіють з запаленою слизовою оболонкою шлунка, сприяють відновленню і регенерації слизового шару, викликають ущільнення протоплазми за рахунок денатурації білків, що знаходяться в слизу і тканинному ексудаті, сприяють утворенню щільного шару, який захищає нормальну і пошкоджену слизову оболонку від подразнення та інвазії патогенних бактерій. Вони також можуть знайти застосування як на початкових стадіях виразкової хвороби, так і в період загострення — в якості додаткового лікування в поєднанні з сильнодіючими речовинами, а на етапі протирецидивної терапії відхід від синтетичних ксенобіотиків цілком може бути виправданий [27, 47].

Важко переоцінити значення препаратів з рослин в періоди ремісії або стабілізації патологічного процесу, коли вони виступають в якості підтримуючої терапії, здійснюючи профілактику загострень. З урахуванням ефективності, переносимості та економічності препарати на основі БАР липи можуть успішно доповнити сучасну противиразкову фармакотерапію [27, 45].

У фазі загострення виразкової хвороби основне значення мають традиційні добре відомі синтетичні противиразкові лікарські препарати (блокатори H_2-гістамінових рецепторів, інгібітори H^+-K^+-АТФ-ази, антацидні лікарські засоби, антибіотики та ін.), а лікарським рослинам на цьому етапі відводять роль допоміжних засобів [4, 5, 20, 21, 31]. У гострому періоді хвороби застосовують рослини з гастропротекторною дією, що стимулюють продукцію захисного слизу, підсилюють процеси регенерації і диференціювання епітелію. Такими властивостями володіють флавоноїди, слиз, що містяться і в квітках липи серцелистої [16, 26, 27].

Репаративна дія лікарських рослин має значення не тільки в періоді загострення виразкової хвороби, але й при стиханні таких симптомів. У стимуляції загоєння виразок і ерозій слизової оболонки шлунка відіграють роль такі БАР липи, як ефірні олії. Вважають, що фітонцидна активність тіліацину є важливою в терапії виразкової хвороби шлунка, асоційованої з Helicobacter pylori [26]. Звичайно, для ерадикації інфекції оптимально використовувати синтетичні антимікробні препарати (колоїдний субцитрат вісмуту, метронідазол, антибіотики), однак лікарські рослини з антисептичною дією доцільно підключати як у фазі загострення, так і у фазі ремісії захворювання [27].

Таким чином, можна зробити висновок, що рослинні компоненти, які входять до складу липи серцелистої, забезпечують основні напрямки противиразкової терапії і здатні активно підсилювати продукцію захисного слизу, відновлювати структуру слизової оболонки шлунка, пригнічувати її запалення, активізувати регенерацію клітин епітелію слизової оболонки шлунка і, відповідно, стимулювати захисні фактори, що є перспективним для створення противиразкових препаратів на основі липи серцелистої.

Враховуючи вищевикладене, на базі НФаУ під керівництвом професора Дем'яненко В.Г. була проведена комплексна переробка суцвіть липи серцелистої та отримано екстракти: поліфенольний комплекс з суцвіть липи, ліпофільний комплекс з суцвіть липи і полісахаридний комплекс з суцвіть липи, що відрізняються способом отримання і складом БАР [41].

На теперішній час перспективним є проведення скринінгових досліджень даних екстрактів липи серцелистої як потенційних противиразкових засобів.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз даних літератури свідчить про актуальність і доцільність використання фітопрепаратів для лікування виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки.

2. Наведені дані свідчать про актуальність та патогенетичну виправданість створення противиразкових препаратів на основі БАР липи серцелистої з огляду на її фітохімічний склад.

3. Доцільним є проведення скринінгових досліджень різних екстрактів БАР липи серцелистої як потенційних противиразкових засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Баранская Е.К. //Consilium medicum. — 2002. — №2. — С. 26-33.*
2. *Бутов М.А. //Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — №5. — С. 5-9.*
3. *Васильев Ю.В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы H_2-рецепторов гистамина. — М.: Дубль Фрейг, 2002. — 93 с.*
4. *Васильев Ю.В. //Рус. мед. журн. — 2004. — №1. — С. 8-10.*
5. *Васильев Ю.В. //Рус. мед. журн. — 2009. — Т. 11, №1. — С. 33-35.*
6. *Вигівська О.А., Загородний М.І., Горчакова Н.О., Чекман І.С. //Ліки. — 2004. — №1-2. — С. 8-12.*
7. *Вознесенская Л.А., Лакшин А.А., Малиновская Н.К., Рапопорт С.И. //Рус. мед. журн. — 2005. — №1. — С. 16-19.*
8. *Воробьева Н.Ю. //Врач-аспирант. — 2005. — Вып. 1, №8. — С. 31-34.*
9. *Воробьева Н.Ю. Рационализация фармакотерапии и мониторинга язвенной патологии желудка с использованием информационных технологий : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Воронеж, 2006. — 19 с.*
10. *Герчиков Л.Н., Красников В.В. //Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 7, №5. — С. 74-76.*
11. *Грига І.В., Грига В.І., Гамор Ф.Д. Лікарські рослини у фармакології: Навч. посіб. з фітотерапії. — Ужгород: Закарпаття, 2001. — С. 107.*
12. *Гуляев В.Г., Лянцевич С.Ф., Гуляев П.В. //FIC Medical. — 2004. — С. 16-19.*
13. *Дятлов Н.М., Смирнов К.Н., Новиков Н.Т. Язвенная болезнь и симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. — С.Пб.: Изд-во "Питер", 2004. — 274 с.*
14. *Загородний М.І. //Лік. справа. — 2003. — С. 96-99.*
15. *Заупе Ю. Природа — наш доктор: лечение лек. раст. / Пер. с нем. Т.А.Власова. — М.: Кронпресс, 1994. — 304 с. Липа. — С. 118.*
16. *Зоря А.В. //Гастроентерологія: Міжвідомчий зб. — Вип. 31. — Дніпропетровськ, 2000. — С. 32-36.*
17. *Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. //РМЖ. — 2002. — Т. 4. — С. 1-4.*
18. *Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под общ. ред. В.Т.Ивашкина. — М.: Литтерра, 2003. — С. 38.*
19. *Ильина С. Двенадцать месяцев здоровья: Энциклопедия народ. медицины в 2-х т. — К.: Логос, 1998. — Т. 1. — 320 с.; Т. 2. — 352 с.*
20. *Исаков В.А. //Клиническая фармакол. и терапия. — 2004. — №1. — С. 23-26.*
21. *Исаков В.А. //Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — №3. — С. 40-43.*
22. *Іщенко М.В. //Фітотерапія. — 2005. — №4. — С. 66-67.*
23. *Киселева Т.Л. Разработка методологических подходов к созданию лекарственных средств природного происхождения на основе опыта традиционной медицины России: Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. — С.Пб., 2000. — 44 с.*
24. *Костинська Н.Е., Мельник А.И., Харченко Н.В. Гомеопатические препараты в гастроэнтерологии. — К., 1998. — С. 95.*
25. *Костинська Н.Е., Галушко Н.В. //Клінічна фармація. — 2001. — Т. 5, №1. — С. 28-31.*
26. *Крикова А.В., Ляхова Н.С., Давыдов В.С. и др. //Фармация. — 2006. — №2. — С. 36-37.*

27. Крылова С.Г. //Рос. аптеки. — 2007. — №2. — С. 24-26.
28. Куркин В.А. //Рос. аптеки. — 2006. — №6. — С. 12-14.
29. Лапина Т.Л. //Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — №1. — С. 21-27.
30. Лапина Т.Л. //Рус. мед. журн. — 2005. — №1. — С. 23-25.
31. Лапина Т.Л. //Рус. мед. журн. — 2006. — №2. — С. 114-116.
32. Лапина Т.Л. //Рус. мед. журн. — 2009. — №2. — С. 39-42.
33. Левицкий А.П. //Вісник стоматол. — 2001. — №1. — С. 71-76.
34. Лушпа В.І. //Фітотерапія в Україні. — 2001. — №3 (13). — С. 30-33.
35. Максютина Н.П., Комиссаренко Н.Ф., Прокопенко А.П. и др. Растительные лекарственные средства / Под ред. Н.П.Максютиной. — К.: Здоров'я, 1985. — 280 с. Липа сердцелистая. — С. 190.
36. Мамчур Ф.І. Довідник з фітотерапії. — К.: Здоров'я, 1984. — 264 с. Липа серце листа. — С. 232-233.
37. Марчишин С.М., Драпак М.І. //Фармац. журн. — 2009. — №1. — С. 123-126.
38. Минушкин О.Н. Язвенная болезнь. — М., 1995. — 152 с.
39. Митракова Н.Н. Клинико-патогенетическая роль биоаминных и иммунных нарушений в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни желудка: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Нижний Новгород, 2007. — 65 с.
40. Мойбенко А.А., Павлюченко В.Б., Даценко В.В. //Досл. біол. та мед. — 2003. — №1. — С. 72-79.
41. Патент на корисну модель "Спосіб комплексної переробки суцвіть липи" 36485, Україна, МПК А 61 К 36/73 (2008.01). — Заявл.: 21.05.08. Опубл.: 27.10.08. — Бюл. №20.
42. Садыкова У. Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [Электронный ресурс] / Умитжан Садыкова //Режим доступа к статье.: http://www.pharmnews.kz/kfv_db/Nomera226/ct4.html.
43. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Фитотерапия: Справочник по лек. растениям. — М.: Медицина, 1995. — 463 с. Липа сердцевидная. — С. 242-243.
44. Теплова Н.Н., Теплова Н.В. //Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 6, №2. — С. 68-70.
45. Швабе В.И. Гомеопатические лекарственные средства. — М., 1967. — 165 с.
46. Ярош А., Шаламай А., Бобков В. и др. //Вісник фармакол. та фармації. — 2003. — №11. — С. 18-24.
47. Beil W. //Arzneim. Forsch. — 1995. — №45. — P. 697-700.
48. Dorer M.S., Talarico S., Salama N.R. //PLoS Pathog. — 2009. — Vol. 5, №10. — P. 29-33.
49. Europen Helicobacter Pylori Stady Group. Current Europent concepts on the menagement of Helicobacter Pylori infection. The Magastricht Consensus Report //GUT. — 1997. — Vol. 41, Suppl. 2. — P. 8-13.
50. Hershoff A., Rotelli A. Herbal remedies. — New York: Avery, 2001. — P. 112; 206.
51. Levenstein S. //Psychosom. Med. — 2000. — Vol. 62, №2. — P. 176-185.
52. Thorens J. //Gut. — 1996. — Vol. 39, №l. — P. 54-59.

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

Надійшла до редакції 01.06.2009 р.

ВКЛАД ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ У ЗАГАЛЬНИЙ ЕФЕКТ ЙОГО КОМБІНАЦІЙ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА МЕТАБОЛІЗМ МАКРОМОЛЕКУЛ ТА МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН З КОРТИКОСТЕРОЇДНОЮ ДИСТРОФІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

В.О.Туляков

ДУ "Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України"

Ключові слова: глюкозамін; парацетамол; макромолекули; запалення; дистрофія

Порівняльний аналіз біохімічних показників метаболізму макромолекул матриксу сполучної тканини та маркерів запалення у білих щурів із кортикостероїдною дистрофією, пролікованих комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом, у інтервалі співвідношень 8:1-1:1 в дозі 50 мг/кг, а також аналогічних тварин, що отримували в якості лікування тільки парацетамол у відповідних дозах, показав, що доповнення глюкозаміну гідрохлоридом схеми лікування тварин, яка включала в себе парацетамол, призводило тільки до пригнічення активності лужної фосфатази в сироватці крові, що в умовах розвитку дистрофічних змін у суглобовому хрящі можна розцінювати як пригнічення патологічної перебудови підлеглої хрящу кісткової тканини. Зроблене припущення, що найбільш дієві механізми впливу глюкозаміну гідрохлориду на перебіг дистрофічного процесу лежать за межами його дії на метаболізм неколагенових білків та поза прямим пригніченням ним вторинних запальних процесів у дистрофічній сполучній тканині.

Успішність лікування остеоартрозів залежить від багатьох чинників (локалізації процесу, ступеня виразності дегенеративних змін, причини болю), але і при їх урахуванні результат лікування важко передбачити. На практиці пацієнту з остеоартрозом пропонується стандартна схема лікування, що включає нестероїдні протизапальні препарати, і тривалий прийом повільно діючих симптомодифікуючих препаратів (хондропротекторів) [1].

В іноземній літературі паралельно використовують терміни "остеоартрит" і "остеоартроз", що визначає важливість запалення в патогенезі захворювання [8].

Метою сучасних методів терапії остеоартрозу є зменшення больового синдрому, поліпшення функції уражених суглобів, а також запобігання або уповільнення прогресування захворювання [3].

Основою патогенетичної терапії остеоартрозу є препарати на основі глюкозаміну, що модифікують перебіг захворювання [11]. Глюкозамін стимулює синтез фізіологічних протеогліканів і знижує активність катаболічних ферментів у хрящі, зокрема матриксних металопротеаз [10]. Краща біодоступність та фізико-хімічні властивості характерні для глюкозаміну гідрохлориду. Оскільки нестероїдні протизапальні препарати самі по собі пригнічують біосинтез протеогліканів сполучної тканини і посилюють прояви дистрофії, європейські артрологи рекомендують більш активно використовувати при остеоартрозі аналгетичні препарати [6].

Серед медикаментозних методів лікування остеоартрозу препаратом першої лінії є парацетамол, який показаний пацієнтам із слабко або помірно вираженим больовим синдромом і наявністю великої кількості чинників ризику розвитку побічних ефектів [11].

Матеріали та методи

Кортикостероїдну дистрофію у 48 експериментальних білих щурів-самців лінії Вістар 3-місячного віку з масою тіла 180-200 г моделювали за методом R.G.Gray, N.LGottlieb [9] з нашими модифікаціями, що полягали в зменшенні добової дози гідрокортизону ацетату до 200 мг/кг і збільшенні тривалості введення до 14 діб. Тварини, випадковим чином розділені на 8 груп, після відтворення моделі кортикостероїдної дистрофії одержували відповідно наступне лікування: парацетамол

В.О.Туляков — канд. фармац. наук, старший науковий співробітник відділу лабораторної діагностики та імунології з клініко-діагностичною лабораторією ДУ "Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України" (м. Харків)

у дозах 5 мг/кг (приблизно складає 1/8 середньої терапевтичної дози із перерахуванням на організм щурів), 10 мг/кг (приблизно 1/4 середньої терапевтичної дози), 20 мг/кг (приблизно 1/2 середньої терапевтичної дози, комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом і співвідношенням інгредієнтів 1:1; 2:1; 4:1 та 8:1 в дозі 50 мг/кг. Контрольна група замість лікування одержувала 0,5 мл фізіологічного розчину. Субстанції і комбінації вводили внутрішньошлунково один раз на добу у водному розчині або суспензії без стабілізатора протягом 21 доби. Паралельно у якості інтактного контролю досліджували групу з 6-ти тварин без моделювання кортикостероїдної дистрофії. Після закінчення експерименту всіх дослідних тварин забивали декапітацією під ефірним наркозом. При забої проводили забір крові і хрящового покриття кульшових, плечових і колінних суглобів.

Ефективність досліджуваних композицій вивчали з використанням комплексу біохімічних методів оцінки стану сполучної тканини, у тому числі показників, які характеризують метаболізм неколагенових білків за рівнем вмісту тирозину в хрящовій тканині суглобів, визначений за Л.І.Слуцьким [5], вуглеводно-білкових сполук суглобного хряща за кількістю гексозамінів, визначених за N.F.Boas [7], а також маркерів запальних процесів — вміст сіалових кислот та глікопротеїнів у сироватці крові [2]. Зазначені метаболіти служать маркерами перебігу запальних процесів. Для оцінки інтенсивності запалення також використовували визначення активності лужної фосфатази в сироватці крові за методом Боданського [2].

Результати біохімічних досліджень були статистично оброблені за допомогою пакету програм Microsoft Excel із використанням t-критерію Стьюдента з визначенням середніх арифметичних, стандартного відхилення і вірогідності ряду. Після цього результати рядів експериментальних груп порівнювали з даними контрольної групи, а також між собою. Статистично достовірним вважали розходження при $P<0,05$ і менше [4].

Результати та їх обговорення

Для визначення вкладу глюкозаміну гідрохлориду до загального ефекту комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом біохімічні показники експериментальних тварин з кортикостероїдною дистрофією, що отримували у якості лікування комбінацію глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 8:1, в якій при дозі 50 мг/кг були присутні 44,5 мг/кг глюкозаміну, а також 5,5 мг/кг парацетамолу, порівнювали з показниками щурів, які були проліковані парацетамолом у дозі 5 мг/кг. Відповідно вплив комбінації із співвідношенням 4:1, що складається з 40 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду і 10 мг/кг парацетамолу, порівнювали з впливом 10 мг/кг парацетамолу, вплив комбінації 2:1 (33 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду + 16 мг/кг парацетамолу), а також ефект комбінації із співвідношенням компонентів 1:1 (25 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду + 25 мг/кг парацетамолу) порівнювали з впливом парацетамолу у найбільш близькій співставимій дозі 20 мг/кг.

У цілому після лікування експериментальних тварин як комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом, так і парацетамолом без глюкозаміну гідрохлориду в обміні макромолекул сполучної тканини спостерігалося превалювання анаболічних процесів над катаболічними, що свідчить про наявність хондропротекторного ефекту у даних сполук і комбінацій.

При порівнянні показників тварин, пролікованих тільки парацетамолом у дозі 5 мг/кг, з параметрами щурів, що отримували комбінацію глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 8:1 у дозі 50 мг/кг, відзначено, що при додаванні до схеми лікування парацетамолом глюкозаміну гідрохлориду метаболізм макромолекул як не колагенових білків, так і вуглеводно-білкових сполук не зазнавав суттєвих змін (див. табл.).

Під впливом доповнення схеми лікування піддослідних тварин глюкозаміну гідрохлоридом спостерігалося суттєве зниження в їх сироватці крові активності лужної фосфатази на 29,50% (3,574±0,197 ммоль/л•год проти 5,067±0,187 ммоль/л•год) (табл.). Це може свідчити про пригнічення у присутності глюкозаміну гідрохлориду перебудови субхондральної кістки з хрящовим покриттям, що звичайно супроводжується розвитком дистрофічних процесів у синовіальних суглобах. Тому зазначені зміни можна розцінювати як непряму ознаку позитивного ефекту глюкозаміну гідрохлориду на перебіг дистрофічного процесу в уражених суглобах.

Запальні процеси в даних умовах не зазнали істотних змін, що виразилося в недостовірних змінах результатів біохімічних аналізів. Так, під впливом глюкозаміну спостерігалися лише тенденції до зниження вмісту глікопротеїнів у сироватці крові, які характеризують як запалення, так і загальний рівень інтоксикації. Одночасно мав тенденцію до зниження і вміст сіалових кислот — маркерів запалення в опорно-руховій системі.

При розгляді відмінностей біохімічних показників метаболізму сполучної тканини пари комбінація глюкозаміну гідрохлориду + парацетамол із співвідношенням компонентів 4:1 в дозі 50 мг/кг — парацетамол у дозі 10 мг/кг в результаті додавання до парацетамолу глюкозаміну гідрохлориду зафіксована тенденція до меншого накопичення вуглеводно-білкових сполук у суглобовому хрящі, ніж при лікуванні тварин тільки парацетамолом.

Доповнення схеми лікування експериментальних тварин глюкозаміну гідрохлоридом у даній парі порівняння викликало ще більше, ніж у попередній зниження активності лужної фосфатази в

Таблиця

Різниця (%) та достовірність (Р) вмісту головних метаболітів макромолекул у хрящі суглобів, маркерів запалення та активність лужної фосфатази в сироватці крові експериментальних тварин із кортикостероїдною дистрофією, пролікованих комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом, по відношенню до такого у тварин, пролікованих парацетамолом у співставимих дозах

Умови досліду 1, n=6 у кожній групі	Умови досліду 2, n=6 у кожній групі	У сироватці крові			У хрящі суглобів	
		вміст глікопротеїнів	вміст сіалових кислот	активність лужної фосфатази	вміст тирозину	вміст гексозамінів
Парацетамол, 5 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 8:1, 50 мг/кг	+16,00% p>0,05	-12,10% p>0,05	-29,50% p<0,001	-14,60% p>0,05	-22,50% p>0,05
Парацетамол, 10 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 4:1, 50 мг/кг	-2,70% p>0,05	-3,20% p>0,05	-34,30% p<0,001	+6,10% p>0,05	-32,00% p>0,05
Парацетамол, 20 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 2:1, 50 мг/кг	-2,10% p>0,05	-3,40% p>0,05	+1,50% p>0,05	-4,40% p>0,05	-3,90% p>0,05
Парацетамол, 20 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 1:1, 50 мг/кг	-0,10% p>0,05	-1,50% p>0,05	+3,35% p>0,05	0,00% p>0,05	-10,90% p>0,05

сироватці крові на 34,30% (3,726± ±0,173 ммоль/л•год проти 4,988± ±0,207 ммоль/л•год) (табл.).

Маркери запалення в даному випадку не зазнавали помітних змін залежно від присутності глюкозаміну гідрохлориду у вживаному складі, що свідчить про те, що парацетамол досяг своїх максимальних можливостей у напрямку розвитку протизапальної дії, і подальше посилення протизапальної активності за допомогою застосування тільки парацетамолу неможливе навіть і у присутності глюкозаміну гідрохлориду.

Порівняння біохімічних показників тварин з кортикостероїдною дистрофією, пролікованих комбінацією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 2:1 в дозі 50 мг/кг, в якій на глюкозаміну гідрохлорид припадало 34 мг/кг, на парацетамол — 16 мг/кг, з такими у тварин, які одержували як лікування тільки парацетамол у дозі 20 мг/кг, показало практично повну відсутність достовірних відмінностей між порівнюваними групами.

При порівнянні ефекту комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом 1:1, в якій на кожен компонент припадало по 25 мг/кг, та впливу парацетамолу в дозі 20 мг/кг також відмічена відсутність достовірних відмінностей між даними вказаних груп.

ВИСНОВКИ

1. Порівняльний аналіз біохімічних показників метаболізму макромолекул матриксу сполучної тканини та маркерів запалення у білих щурів із кортикостероїдною дистрофією, пролікованих комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у інтервалі співвідношень 8:1-1:1 у дозі 50 мг/кг, а також у аналогічних тварин, які отримували у якості лікування тільки парацетамол у відповідних дозах, показав, що доповнення глюкозаміну гідрохлоридом схеми лікування тварин, що включала в себе парацетамол, призводило тільки до пригнічення активності лужної фосфатази в сироватці крові, що в умовах розвитку дистрофічних змін у суглобовому хрящі можна розцінювати як пригнічення патологічної перебудови підлеглої хрящу кісткової тканини.

2. Найбільш дієві механізми дії глюкозаміну гідрохлориду на перебіг дистрофічного процесу лежать за межами впливу на метаболізм неколагенових білків та поза прямим пригніченням вторинних запальних процесів у дистрофічній сполучній тканині.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Беленький А.Г. //Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, №8. — С. 588-592.*
2. *Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справ. в 2-х т. — Т. 1. — Мн: Интерсервис, 2003. — 495 с.*

3. *Корж Н.А., Хвисюк А.Н., Дедух Н.В. и др. Остеоартроз. Консервативная терапия / Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.*
4. *Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.*
5. *Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. — Л.: Медицина, 1969. — 375 с.*
6. *Bjordal J.M., Ljunggren A.E., Klovning A., Slinrdal L. //Br. Med. J. — 2004. — Vol. 329. — P. 1317-1322.*
7. *Boas N.F. //J. Biol. Chem. — 1953. — Vol. 204, №2. — P. 553-562.*
8. *Clegg O.O., Reda D.J., Harris C. et al. //New Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 795-808.*
9. *Gray R.G., Gottlieb N.L. //Clin. Orthop. Rel. Res. — 1983. — №177. — P. 235-263.*
10. *Persiani S., Roda E., Rovati L.C. et al. //Ostoeoarthritis Cartilage. — 2005. — Vol. 13. — P. 1041-1049.*
11. *Tiraloche G., Girard C., Chouinard L. et al. //Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52. — P. 1118-1128.*
12. *Zhang W. //Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64. — P. 669-681.*

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 80. Тел. (57) 704-14-72.
ДУ "Інститут патології хребта та суглобів
ім. проф. М.І.Ситенка АМН України"

Надійшла до редакції 22.01.2010 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **фузафунгін** (Препарати, які застосовуються при захворюваннях горла. Антибіотики. Код АТС R02A B03)

Хворій К. (19 років) з діагнозом ларингофаринтіт було призначено препарат, який містить фузафунгін (інгаляційно, 1 доза 4 рази на добу). Через 5 днів від початку прийому препарату, який містить фузафунгін, у хворої виникли нападоподібний кашель, задуха, запаморочення, відчуття нестачі повітря, слібкість. Після відміни препарату, який містить фузафунгін, зазначені явища минули без наслідків.

Інформація надійшла від регіонального відділення по АР Крим "Державний фармакологічний центр" МОЗ України

VII НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЇЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

15-17 вересня 2010 року

Організатори з'їзду:
- Міністерство охорони здоров'я України
- Міністерство освіти і науки України
- Національна академія наук України
- Академія медичних наук України
- Фармацевтична асоціація України
- Харківська обласна державна адміністрація
- Харківська обласна рада
- Харківська міська рада
- Національний фармацевтичний університет
- Громадська організація "Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників"

Шановні колеги!

Організаційний комітет запрошує Вас взяти участь у роботі **VII Національного з'їзду фармацевтів України**, який відбудеться **15-17 вересня 2010 року** у м. Харкові на базі Національного фармацевтичного університету (реєстраційне посвідчення № 339 від 30 червня 2009 р.).

У рамках з'їзду буде проведена **науково-практична конференція "Фармація України. Погляд у майбутнє"**.

Мета з'їзду: підведення підсумків, обговорення та затвердження концепції розвитку фармацевтичної галузі України на 2010-2015 рр., прийняття Етичного кодексу фармацевтичного працівника України.

Робочі мови з'їзду: українська, російська, англійська.

Делегати з'їзду обираються на регіональних конференціях згідно з положенням і квотами, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України та Фармацевтичною асоціацією України. Конференції щодо вибору делегатів проводяться до 19 квітня 2010 року регіональними інспекціями з контролю якості лікарських засобів та регіональними асоціаціями фармацевтичних працівників.

ОРІЄНТОВНА ПРОГРАМА З'ЇЗДУ:

15 вересня 2010 року — відкриття VII Національного з'їзду фармацевтів України та пленарне засідання з обговорення концепції розвитку фармацевтичної галузі України на 2010-2015 рр. і Етичного кодексу фармацевтичного працівника України.

16 вересня 2010 року — пленарні засідання з'їзду.

17 вересня 2010 року — науково-практична конференція "Фармація України. Погляд у майбутнє".

ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ВНЕСОК ЗА УЧАСТЬ У VII НАЦІОНАЛЬНОМУ З'ЇЗДІ ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

Організаційний внесок для одного делегата складає 1970 грн (у тому числі ПДВ 328 грн 33 коп.). Організаційний внесок не передбачає оплати за проживання.

Особи, які не є делегатами з'їзду, можуть взяти участь у його роботі (без права голосування) за умови сплати організаційного внеску у розмірі 1970 грн (у тому числі ПДВ 328 грн 33 коп.). Їм гарантується участь у всіх заходах і отримання матеріалів наравні з делегатами з'їзду.

Організаційний внесок гарантує:
- участь у пленарних засіданнях і науково-практичній конференції;
- одержання інформаційних і робочих матеріалів з'їзду;
- одержання делегатського кейса;
- одержання ексклюзивних видань, підготовлених до VII Національного з'їзду фармацевтів України;
- присутність на концертній програмі;
- участь у фуршетах під час роботи з'їзду;
- одержання сертифіката учасника з'їзду;
- участь в екскурсійній програмі;
- транспортні послуги.

Для участі тільки у науково-практичній конференції "Фармація України. Погляд у майбутнє" організаційний внесок для одного учасника складає 400 грн (у тому числі ПДВ 66 грн 67 коп.), який гарантує

одержання інформаційних і робочих матеріалів VII Національного з'їзду фармацевтів України, участь у роботі секційних засідань, одержання сертифіката учасника науково-практичної конференції.

НАПРЯМКИ РОБОТИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ:

- Спрямований синтез біологічно активних речовин і створення на їх основі лікарських субстанцій.
- Фармацевтичний, фізичний та хіміко-токсикологічний аналіз.
- Нанотехнології у фармації.
- Сучасні методи дослідження рослинної лікарської сировини, проблеми створення та стандартизації фітопрепаратів.
- Актуальні проблеми сучасної технології ліків та екстемпоральної рецептури.
- Апітерапія.
- Створення гомеопатичних лікарських засобів.
- Розробка складу та технології ветеринарних засобів.
- Біофармація.
- Сьогодення та майбутнє фармацевтичної промисловості України. Сучасні аспекти розробки та промислового виробництва фармацевтичних препаратів. Біотехнологія у фармації.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів.
- Клінічні випробування лікарських засобів в Україні.
- Фармацевтична опіка з позиції доказової медицини. Роль клінічного провізора у сучасних умовах фармацевтичного ринку.
- Виробник — дистриб'ютор — аптека: трансформація та нова економічна взаємодія.
- Маркетинг, менеджмент і фармакоекономіка на етапах створення, реалізації та використання лікарських засобів.
- Фармацевтичне право, судова фармація та доказова фармація в системі правовідносин.
- Управління якістю у галузі створення, виробництва та обігу лікарських засобів.
- Розвиток фармацевтичної освіти в Україні та упровадження положень Болонської декларації у навчальний процес.
- Інформаційні технології у фармації. Дослідження взаємодії електромагнітного випромінювання з речовиною.

ПУБЛІКАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ

Матеріали науково-практичної конференції будуть опубліковані у збірнику матеріалів VII Національного з'їзду фармацевтів України.

Текст повідомлення (одна повна або дві повні сторінки) друкується на аркуші формату А4 (ширина полів: ліве, праве, верхнє — по 2 см, нижнє — 3 см); шрифт Times New Roman, розмір — 12; інтервал — 1,1.

Прохання дотримуватися наведеної структури:

- зверху по центру без відступу першого рядка:
  НАЗВА ПОВІДОМЛЕННЯ ВЕЛИКИМИ ЛІТЕРАМИ (жирним шрифтом);
- прізвище та ініціали авторів;
- назва організації/наукової установи;
- через рядок друкується основний текст повідомлення (відступ першого рядка 1,25 см; вирівнювання по ширині, автоматичне розставляння переносів).

Усі матеріали подаються у 2-х примірниках і супроводжуються направленням від організації, в якій виконано роботу, експертним висновком, що дозволяє відкриту публікацію, та копією квитанції про оплату публікації матеріалів (або участі у з'їзді чи конференції). Другий примірник підписується всіма авторами.

До друкованого варіанту матеріалів додається електронна копія — файл, виконаний у редакторі MS Word з розширенням RTF. Кожне повідомлення оформляється у вигляді окремого файлу, названого за прізвищем першого автора (якщо автор подає більше однієї роботи, до прізвища додається її порядковий номер). Файли слід надсилати разом з паперовим варіантом або електронною поштою доданим файлом, обов'язково вказуючи у темі повідомлення "Тези".

Оплата за публікацію однієї сторінки матеріалів складає 48 грн (у тому числі ПДВ 8 грн).

Особи, які сплатили організаційний внесок за участь у з'їзді або науковій конференції, звільняються від оплати за публікацію матеріалів.

Матеріали надсилати не пізніше 31 травня 2010 р. за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, науковий відділ НФаУ, контактний телефон/факс: (057) 706-30-71, e-mail: nauka@ukrfa.kharkov.ua (обов'язково вказувати у темі повідомлення "Тези").

Матеріали, оформлені з порушенням вищезазначених вимог, розглядатися та публікуватися не будуть!!!

До уваги учасників!

Фінансові зобов'язання з організації та проведення VII Національного з'їзду фармацевтів України покладені на громадську організацію "Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників".

Банківські реквізити для оплати:

- *за участь у з'їзді;*
- *за участь у конференції;*
- *за публікацію матеріалів:*

р/р 26001257500011 у АКБ "Базис"
МФО 351760, код 33481466

Одержувач:

Громадська організація "Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників"

Призначення платежу:

- організаційний внесок на проведення з'їзду;
- організаційний внесок на проведення конференції;
- за публікацію матеріалів.

При сплаті обов'язково вказувати "у тому числі ПДВ"

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПОНСОРІВ

З питань надання благодійної допомоги звертатися до відповідального секретаря VII Національного з'їзду фармацевтів України.

Гарантії спонсорам:

- можливість розповсюдження рекламної продукції фірми разом з інформаційними та робочими матеріалами з'їзду;
- розміщення логотипу спонсора на банерах та в усіх виданнях VII Національного з'їзду фармацевтів України;
- можливість організації науково-практичних семінарів та лекцій;
- участь у всіх заходах і отримання матеріалів нарівні з делегатами з'їзду.

ОРГКОМІТЕТ VII НАЦІОНАЛЬНОГО З'ЇЗДУ ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, відповідальний секретар оргкомітету VII Національного з'їзду фармацевтів України Котвіцька Алла Анатоліївна.

тел.: +38 (057) 758-82-01
тел./факс: +38 (057) 758-82-02
E-mail з'їзду: pharmcongress@ukr.net

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ "КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ"

1. Журнал видається чотири рази на рік українською мовою.

2. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 6 сторінок), присвячені проблемам клінічної фармації. Перевага в опублікуванні надається статтям з клінічної фармакології, фармацевтичної опіки, фармакоекономіки, лабораторної діагностики та біофармацевтичних досліджень. Сторінки журналу надаються також матеріалам з клінічної токсикології, побічної дії ліків та фармакотерапії. Експериментальні роботи з фармакології можуть бути надруковані у випадку розгляду даної проблеми сумісно з клінічними аспектами.

3. Текст статті друкується кеглем №14 через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва — 3 см, справа — 1 см, зверху та знизу — по 2 см) і починається з таких даних: назви статті, ініціалів та прізвищ всіх авторів, назви організацій, у яких виконана робота, переліку ключових слів (понять) у кількості 4-6.

4. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті:

4.1. Вступ. Містить короткий огляд раніше надрукованих робіт у досліджуваній галузі, зазначається актуальність тематики, мета роботи.

4.2. Матеріали та методи (Пацієнти та методи).

4.3. Результати та їх обговорення. Містять результати досліджень, зроблених автором.

4.4. Висновки.

4.5. Перелік використаної літератури, розташованої за алфавітом (спочатку кирилиця, потім — латинський шрифт).

5. Стаття супроводжується трьома рефератами українською, російською та англійською мовами у вигляді розширеної анотації обсягом 2/3 сторінки машинописного тексту. Реферати повинні містити індекс УДК, назву статті, ініціали та прізвища всіх авторів.

6. Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw 10; Chem Win, ISISdraw; діаграми та рисунки — у форматі Excel або Corel Draw 10; рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300-600dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром 5,5 см, 11,5 см або 17,4 см.

7. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

8. Рисунки та підписи до них виконують окремо один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотній стороні кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а в разі необхідності — верх і низ.

9. Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах і мати нумерацію і заголовки. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

10. Список літератури оформляється у відповідності до ДОСТу 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — у відповідності з ДОСТ 7.12-77 та 7.11-78.

10.1. Пристатейний список літератури повинен містити публікації за останні 10 років. Більш ранні публікації допускаються лише в особливих випадках.

10.2. В оригінальних роботах цитують не більше 15 праць, а в оглядах — до 50.

10.3. До списку літератури не включаються роботи, які ще не були надруковані.

10.4. Список літератури друкується на окремому аркуші.

10.5. У рукопису відсилки на літературу даються у квадратних дужках згідно зі списком літератури.

10.6. Нумерація джерел у списку літератури здійснюється в алфавітному порядку.

10.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються в хронологічному порядку стосовно дати їх публікацій.

10.8. На кожну роботу у списку літератури повинна бути зроблена відсилка в тексті рукопису.

10.8.1. Якщо стаття написана одним, двома, трьома або чотирма авторами, вказують всіх авторів і розміщують їх прізвища за алфавітом, починаючи з прізвища першого автора.

10.8.2. Якщо стаття написана колективом авторів, яких більше чотирьох, то наводять прізвища трьох авторів, а далі пишуть: "та ін.".

Приклади: *Парновський Б.Л. // Вісник фармації. — 1993. — №1(2). — С. 143-145.*

Soczewinsky E., Matysik C. //J. Chromatogr. — 1986. — Vol. 32, №3. — P. 458-471.

Гринкевич Н.И., Самылина И.А., Ермакова В.А. и др. //Фармация. — 1987. — №4. — С. 6-11.

10.8.3. У статтях зі збірників вказують вихідні дані у такій послідовності:

Приклад: *Прохватило Е.И. //Тез. докл. конф. молодых ученых и специалистов, 23-24 апр. 1991 г. — Х., 1991. — С. 6.*

10.8.4. Вихідні дані монографій вказують у такому порядку:

Приклад: *Пальм В.А. Основы количественной теории органических реакций. — Л.: Химия, 1977. — 359 с.*

Андронати С.А. Гидазепам. — К.: Наукова думка, 1992. — 200 с.

10.8.5. У монографіях, написаних колективом від двох до чотирьох авторів, вказуються прізвища всіх авторів. Така монографія у бібліографічному списку розміщується в алфавітному порядку за прізвищем першого автора.

Приклад: *Ефимов А.С., Германюк Я.Л., Генес С.Г. Сахарный диабет. — К.: Здоров'я, 1983. — 224 с.*

10.8.6. Монографії, написані колективом більше чотирьох авторів, розміщують у списку літератури за прізвищем першого автора, потім наводять прізвища ще двох авторів, а далі пишуть: "та ін." Назву книги та її вихідні дані оформляють у відповідності до п. 10.8.4.

10.8.7. У монографіях іноземних авторів, виданих російською мовою, після заголовка книги ставлять двокрапку і вказують прізвище автора та з якої мови зроблено переклад.

10.8.8. Титульних редакторів книг (вітчизняних та іноземних) вказують слідом за заголовком книги через косу риску після слів: "Под ред., Ed., Hrsg." (відповідно до видань російською, англійською та німецькою мовами). Ініціали проставляють перед прізвищем редактора.

Приклади: *Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. Руководство по анализу органических соединений, в том числе лекарственных веществ: Пер. с нем. / Под ред. А.Б.Томчина. — Л. — ЛО: Химия, 1981. — 621 с.*

Терапевтический справочник Вашингтонского университета: Пер. с англ./ Под ред. М.Вудли, А.Уэлана. — М.: Практика, 1995. — 832 с.

10.8.9. При описанні дисертації та автореферату дисертації проставляють послідовно такі вихідні дані:

Приклади: *Тихонов А.И. Разработка технологии и исследование лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса: Автореф. дисс. ... д-ра. фарм. наук. — Х., 1983. — 45 с.*

Коваленко С.М. Синтез, будова та властивості дво- і триланкових ансамблів циклів з термінальними кумариновими ланками: Дис. ... д-ра хім. наук. — Х., 1993. — 452 с.

10.8.10. Опис авторських свідоцтв і патентів здійснюють у такій послідовності:

Приклади: *А.с. 1489778 СССР, МКИ^3 А 61 К 31/425 //Открытия. Изобретения. — 1989. — №24.*

Пат. 1741, Україна, МКИ^3 А 61 К 35/64. — Опубл. 25.10.94. — Бюл. №3.

10.8.11. Опис депонованих рукописів здійснюють таким чином:

Приклад: *Гайдукевич А.Н., Свечникова Е.Н., Костина Т.А. //Деп. в УкрНИИНТИ 19.02.90. №266-Ук90 (Харьк. гос. фарм. ин-т). — Х., 1990. — 4 с.*

11. Усі матеріали подаються до редакції у двох екземплярах і супроводжуються експертним висновком, який дозволяє відкриту публікацію. Другий екземпляр статті підписується всіма авторами.

12. Стаття супроводжується направленням від організації, в якій виконана робота, на ім'я головного редактора.

13. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: учене звання, учений ступінь; прізвище, ім'я та по батькові (повністю); місце роботи та посаду, яку обіймає автор; адресу для листування, номери телефонів і факсів, E-mail.

14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.

15. Статті, відіслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання. В авторській коректурі допускається виправлення лише помилок набору.

16. До друкованого варіанту статті (2 екз.) додається електронна копія на дискеті у форматі MS Word.

НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ СУЧАСНИХ СКЛАДОВИХ ФАРМАЦІЇ, СПРЯМОВАНИХ НА КІНЦЕВОГО СПОЖИВАЧА

Б.П.Громовик, В.В.Пропіснова, І.А.Зупанець**

Львівський національний медичний університет ім. Д.Галицького
Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: складові фармації; громадська фармація; лікарняна фармація; клінічна фармація

Фармація є комплексною галуззю економіки держави, специфічною сферою господарської діяльності та особливим сегментом ринку, що об'єднує різні види економічної діяльності. У розвинутих країнах спостерігається стійка тенденція до інтеграції фармації зі сферою медичних послуг, що спричиняє появу нових видів діяльності в галузі фармації або наповнення новим змістом існуючих. За допомогою методів спостереження, аналізу та синтезу, формалізації і моделювання здійснено теоретичне осмислення змістового наповнення та взаємозв'язку напрямків розвитку фармації, спрямованих на кінцевого споживача, а саме: громадської фармації, лікарняної фармації та клінічної фармації. Виділені основні функції громадської та лікарняної фармації, підкреслено зміни важливості окремих функцій. Охарактеризовані головні функції клінічної фармації: фармацевтична опіка, раціональний фармацевтичний менеджмент, клінічне управління, клінічний аудит, фармакологічний нагляд, інформаційна робота. Представлена схема інтеграції складових фармації, спрямованих на кінцевого споживача.

Фармація є комплексною галуззю економіки держави, специфічною сферою господарської діяльності та особливим сегментом ринку, що об'єднує такі види економічної діяльності: виробництво лікарських засобів і виробів медичного призначення, а також оптову та роздрібну торгівлю ними. Вона відноситься до числа найбільш динамічних і рентабельних галузей, у той же час як сегмент ринку жорстко контролюється і регулюється центральними органами виконавчої влади, їх територіальними органами, органами місцевого самоврядування, а також системами медичного страхування. При цьому у розвинутих країнах спостерігається стійка тенденція до інтеграції фармації зі сферою медичних послуг, що спричиняє появу нових видів діяльності в галузі фармації або наповнення новим змістом існуючих. Зокрема, крім промислової та громадської фармації (власне фармації) великого поширення набули такі напрямки: клінічна фармація, лікарняна (госпітальна) фармація, адміністративна фармація, академічна фармація, фармація надзвичайних ситуацій [1, 6].

Зважаючи на сказане, об'єктивною необхідністю є формування якісно нових напрямків адаптування західних та створення національних моделей подальшого розвитку фармації.

Вивчення фактографічних матеріалів показало, що питанням розвитку таких напрямків фармації як клінічний, госпітальний та громадський приділяється відповідна увага. Зокрема, у 2004 р. Національним фармацевтичним університетом було здійснено перший в Україні випуск студентів-спеціалістів і розпочато підготовку магістрів спеціальності "Клінічна фармація". За період 2004-2009 рр. така спеціальність акредитована у Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького, Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І.Пирогова, Дніпропетровській державній медичній академії, Кримському державному медичному університеті ім. С.І.Георгієвського, Тернопільському державному медичному університеті ім. І.Я.Горбачевського, Буковинському державному медичному університеті [7].

Науковцями Національного фармацевтичного університету були закладені теоретичні основи фармацевтичної опіки — складової клінічної фармації [5].

У роботі [4] обгрунтовано визначення клінічної фармації як інтегративної прикладної науки, що об'єднує фармацевтичні та клінічні аспекти використання лі-

Б.П.Громовик — доктор фармац. наук, професор кафедри організації та економіки фармації Львівського національного медичного університету ім. Д.Галицького

В.В.Пропіснова — канд. фармац. наук, доцент кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

карських засобів, основне завдання якої полягає в створенні належних теоретичних основ та практичних підходів до раціонального застосування лікарських засобів. За іншим трактуванням клінічна фармація — це частина фармації, яка займається наукою і практикою раціонального використання лікарських засобів [9].

У свою чергу, під госпітальною фармацією розуміють частину фармації, що займається теорією і практикою фармацевтичного забезпечення хворих, які перебувають у лікувально-профілактичних закладах [2, 8].

Громадська (суспільна) фармація трактується як власне фармація або частина фармації, що займається теорією і практикою фармацевтичного забезпечення хворих, які лікуються в домашніх умовах без постійного контролю медичних працівників [3].

Проте аналіз даних літератури показав, що питанням визначення змісту кожної із складових фармації, їх співвідношенням між собою не приділялося належної уваги.

Мета нашої роботи полягала у теоретичному осмисленні змістового наповнення та взаємозв'язку напрямків розвитку фармації, спрямованих на кінцевого споживача.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження обрано систему лікарського забезпечення населення, предметом — теоретичні питання та основні принципи фармацевтичного обслуговування. При проведенні дослідження використані методи спостереження, аналізу та синтезу, формалізації і моделювання.

Результати та їх обговорення

З даних огляду літератури видно, що основними напрямками фармації, спрямованими на кінцевого споживача, є громадська, лікарняна і клінічна фармація.

Головними функціями громадської фармації є:

1) закупівля та приймання ліків, виробів медичного призначення, а також супутніх товарів;

2) їх зберігання;

3) приймання рецептів;

4) виготовлення лікарських засобів індивідуальне за рецептами лікарів та серійне за результатами вивчення частоти повторення прописів;

5) контроль їх якості;

6) реалізація населенню лікарських засобів, виробів медичного призначення і супутніх товарів;

7) інформаційна та санітарно-просвітницька робота.

Варто зазначити, що на сучасному етапі розвитку громадська фармація втрачає напрямок виготовлення ліків за індивідуальними рецептами лікарів (лише щонайбільше 10 відсотків суб'єктів господарської діяльності мають ліцензію на виготовлення ліків в умовах аптек). Крім того, укладена практика показує, що, недивлячись на наявність нормативних документів, які регламентують рецептурний відпуск ліків з аптек, сьогодні без рецепта в аптеці можна придбати більшість лікарських засобів, за виключенням спеціально контрольованих (наркотичних і психотропних препаратів, прекурсорів, отруйних і сильнодіючих ліків).

Одночасно в громадських аптеках з'являються нові послуги:

- виконання простих діагностичних процедур (вимірювання артеріального тиску, рівня холестерину, цукру в крові та ін.);
- фахова консультація в торговельному залі;
- освітні програми (з профілактики захворювань і підтримки здорового способу життя; з керуванням станом хворого при артеріальній гіпертензії, бронхіальній астмі, цукровому діабеті тощо; стосовно боротьби з палінням; для людей поважного віку; для дітей).

Щодо лікарняної фармації, то її основними функціями є:

1) закупівля та/або приймання лікарських засобів і виробів медичного призначення;

2) їх зберігання;

3) приймання вимог від відділень лікувально-профілактичного закладу;

4) виготовлення лікарських засобів індивідуальне на замовлення (вимогу) відділень лікувально-профілактичного закладу та серійне за результатами вивчення частоти повторення прописів виготовлення;

5) контроль їх якості;

6) реалізація або розподіл відділенням лікувально-профілактичного закладу лікарських засобів і виробів медичного призначення;

7) інформаційна робота серед медичного персоналу.

Позаяк суб'єктами лікарняної фармації є аптеки — юридичні особи (центральні районні, лікарняні, міжлікарняні та інші аптеки), аптеки лікувально-профілактичних закладів (на правах окремого відділення) і розподільчі пункти, де працюють провізори або головні медсестри лікарень, то перша і шоста функції, на відміну від громадської фармації, дещо видозмінюються. Обов'язковою для лікарняної фармації є функція приймання вимог, так як за ними відпускаються усі лікарські засоби. Іншого ракурсу набуває інформаційна робота. Проте рівень внутрішньоаптечного виготовлення ліків, як і в громадських аптеках, характеризується тенденцією до значного зменшення.

Лікарське забезпечення хворих, які знаходяться на стаціонарному лікуванні в державних і комунальних лікувально-профілактичних закладах, відповідно до Конституції України (стаття 49) має здійснюватися безоплатно за рахунок асигнувань, які виділяються для цього з державного та місцевого бюджетів. При цьому забезпечення медичних установ соціально значимими лікарськими засобами (інсулінами, протитуберкульозними препаратами та ін.) за дорученням МОЗ України здійснюється Державним підприємством "Укрмедпостач" шляхом централізованої закупівлі за рахунок коштів державного бюджету і наступного розподілу між регіональними управліннями охорони здоров'я.

Проте у сучасних економічних умовах лікарське забезпечення стаціонарних хворих формується двома шляхами: перший — незначну кількість медикаментів хворий отри-

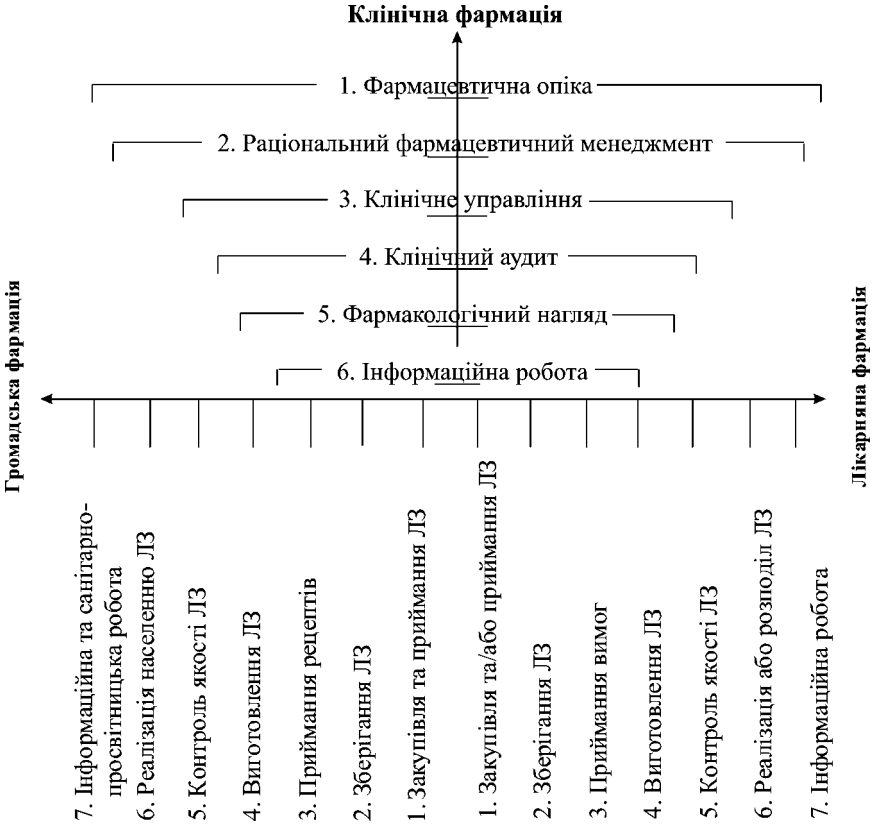


Рис. Модель інтеграції складових фармації, спрямованих на кінцевого споживача

мує із засобів державної (комунальної) лікарні, другий — більшість препаратів купується за кошти хворого або його рідних. Тому важливого значення набуває персоніфікований облік використання медикаментів стаціонарними хворими за допомогою фіксування в аркуші лікарських призначень шляхів отримання ліків.

Варто зазначити, що проблема лікарняної фармації сьогодні позиціонується гостріше, тому що вона перебуває на відсталішому рівні порівняно з іншими складовими фармації та потребує нормативного врегулювання.

Для клінічної фармації характерні шість основних функцій.

1. Фармацевтична опіка в лікарняній та громадській аптеці, у відділеннях лікувально-профілактичного закладу, тобто комплексна програма взаємодії клінічного провізора (провізора) і пацієнта (його рідними і близькими), клінічного провізора (провізора) і лікаря протягом усього періоду фармакотерапії конкретного хворого — від моменту відпуску лікарського засобу до закінчення його дії.

2. Раціональний фармацевтичний менеджмент:

- *раціональний відбір* — це створення формуляра лікарських засобів на принципах доведеної ефективності та безпечності, співвідношення витрат та ефекту використання, стабільності при зберіганні, поширеності захворювань із застосуванням методів, які дозволяють здійснити такий раціональний підхід (фармакоекономічні та економіко-математичні методи, метод ABC/VEN-аналізу тощо);
- *раціональна закупівля* — знання принципів належної практики закупівель, конкурсний відбір та оцінка постачальників за критеріями, які забезпечать своєчасну поставку безпечних, ефективних та доступних лікарських засобів;
- *раціональний розподіл* — доставка відповідному хворому з використанням системи штрих-кодування виготовленого лікарського засобу за прописом лікаря відділення та/або підготовленої unit dose (1 UD) — призначеної пацієнту однієї дози лікарського препарату, насамперед заводського виробництва (здебільшого характерна для зарубіжної фармації);
- *раціональне використання* — це таке їх застосування, коли хворі отримують лікарські засоби відповідно до клінічної необхідності в дозах, що відповідають індивідуальним потребам, на протязі адекватного періоду часу і з найменшими витратами для себе і суспільства.

3. Клінічне управління — зниження ризику використання лікарських засобів та помилок з їх призначенням, запобігання поліпрагмазії, попередження застосування ліків, що не відповідають медичним показанням для конкретного пацієнта, участь у формуванні та роботі етичного комітету та формулярної комісії, в підготовці класифікаторів та переліків лікарських засобів, в опрацюванні, удосконаленні та моніторингу стандартів медичної допомоги, опрацюванні та впровадженні клініко-фармацевтичної документації, розробці нормативно-правової бази клінічної фармації.

4. Клінічний аудит — контролювання якості лікування шляхом оцінки листків лікарських призначень і раціональності застосованих схем фармакотерапії у порівнянні з загальноприйнятими стандартами медичної допомоги та оцінка результатів проведення клінічних випробувань лікарських засобів.

5. Фармакологічний нагляд — післяреєстраційний нагляд за безпекою та ефективністю ліків при їх медичному застосуванні, який дозволяє визначити характер і частоту побічних реакцій та особливості взаємодії лікарських засобів.

6. Інформаційна робота — розробка та поповнення інформаційної бази стосовно лікарських засобів, пам'яток для пацієнта щодо використання ліків,

участь в опрацюванні фармацевтичного інформаційного стандарту.

Варто зазначити, що вказані функції у тій чи іншій мірі є важливими як для громадської, так і лікарняної фармації. Взаємозв'язок трьох векторів розвитку фармації, спрямованих на кінцевого споживача, представлений на рисунку.

ВИСНОВОК

За допомогою методів спостереження, аналізу, синтезу, формалізації і моделювання здійснено теоретичне осмислення змістового наповнення та взаємозв'язку сучасних напрямків розвитку фармації, спрямованих на кінцевого споживача, а саме: громадської фармації, лікарняної фармації та клінічної фармації.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Всемирный фармацевтический конгресс в Вене [Електронний ресурс] — Режим доступу: http://www.provisor.com.ua/archive/2000/N18/fip2000.htm.*
2. *Електронний ресурс. — Режим доступу: http://en.wikipedia.org/wiki/Hospital_pharmacy.*
3. *Електронний ресурс. — Режим доступу: http://en.wikipedia.org/wiki/Pharmacy.*
4. *Зіменковський А.Б., Пономаренко В.М., Піняжко О.Р., Калинюк Т.Г. Базовий термінологічний глосарій за програмою з клінічної фармації: Науково-довідкове видання / За ред. В.М.Пономаренка. — Львів; К.: Ліга-Прес, 2004. — 446 с.*
5. *Зупанец И.А., Черных В.П., Попов С.Б. и др. //Провизор. — 2000. — №11. — С. 6-9.*
6. *Пересмотр программы базового фармацевтического образования [Електронний ресурс] — Режим доступу: http://www.provisor.com.ua/archive/2002/N14/art_11.htm.*
7. *Толочко В.М. Медведєва Ю.П., Музика Т.Ф. //Фармац. журн. — 2009. — №4. — С. 38-43.*
8. *Черних В.П., Зупанець І.А. //Клінічна фармація в Україні: Матер. VIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спец., 6-7 листопада 2008 р. — Х., 2008. — С. 3-5.*
9. *The definition of clinical pharmacy [Електронний ресурс] — Режим доступу: http://www.accp.com/docs/positions/commentaries/Clinpharmdefnfinal.pdf*

Адреса для листування: 61057, м. Харків,
вул. Пушкінська, 27. Тел. (57) 706-30-59.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.12.2009 р.

ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНИХ РІДИН У ЛАБОРАТОРНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ОТРУЄНЬ ТРАЗОДОНОМ

С.В.Баюрка, С.А.Карпушина

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: гетероциклічні антидепресанти; тразодон; біологічні рідини; тонкошарова хроматографія; УФ-спектроскопія; екстракційна фотометрія

Розроблені ефективні методики виділення тразодону з сечі та крові методом рідинно-рідинної екстракції хлороформом із лужного середовища при pH 11-12. Супутні ендогенні домішки з біологічних рідин видаляли екстракцією діетиловим етером з кислого середовища при pH 1-2. Для крові попередньо проводили осадження форменних елементів кислотою хлоридною 10% розчином з наступним центрифугуванням. Ідентифікацію тразодону в отриманих біологічних екстрактах проводили за допомогою кольорових реакцій з кислотою нітратною концентрованою, реактивами Манделіна та Лібермана, тонкошарової хроматографії з використанням рухомих фаз: хлороформ і метанол — амонію гідроксид 25% розчин (100:1,5) (послідовно) (проявники: УФ-світло та реактив Драгендорфа у модифікації за Муньє; Rf = 0,60±0,02), УФ-спектроскопії після елюювання препарату з фореграм метанолом (λ_{max} 247±2, 274±2 та 310±2 нм). Кількісний вміст препарату в екстрактах встановлювали екстракційно-фотоелектроколориметричним методом за реакцією утворення іонного асоціату з кислотним азобарвником метиловим оранжевим. Розроблені методики дозволили виділити з сечі 77,9±4,0%, а з крові — 34,7±4,2% тразодону.

Збільшення кількості хворих з депресивними порушеннями чинить все більший вплив на соціально-психологічні та економічні аспекти життя і здоров'я суспільства. За літературними даними [2], депресивні стани спостерігаються у 20-40% хворих у загальній медичній практиці. Основним методом лікування депресій у теперішній час є фармакотерапія [2, 3]. Затяжний перебіг та хроніфікація цієї хвороби, а також високий суїцидальний ризик обумовили те, що отруєння антидепресантами посідають одне з перших місць серед загальної кількості отруєнь лікарськими засобами [6, 8, 10, 13]. Найбільш небезпечним є передозування трициклічними та гетероциклічними антидепресантами [6, 15]. При цьому клінічна картина зазначених отруєнь супроводжується аритмією, судомами, гіпотензією та гіпертермією і є нехарактерною [3, 5, 6, 15]. Тому важливе значення в лабораторній експрес-діагностиці отруєнь антидепресантами мають результати хіміко-токсикологічного дослідження біологічних рідин на вміст у них токсичної речовини.

Тразодон — 2-[3-[4-(3-хлорфеніл)-1-піперазиніл]пропіл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-ону гідрохлорид, біциклічний антидепресант, який знайшов широке застосування в сучасній терапії депресій [3]. Тразодон неодноразово був причиною гострих та смертельних отруєнь [11, 12, 14]. При цьому летальні дози тразодону знаходились у межах 2-4 г per os, смертельні концентрації препарату в крові — 9-33 мг/л.

Запропоновані методики визначення тразодону у лікарських формах та сечі методом міцелярної рідинної хроматографії з флюориметричним детектуванням [7], у плазмі крові — з використанням високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) після твердофазної екстракції з сироватки у комбінації з мас-спектрометрією (МС) з електророзпилювальною іонізацією [16]. Розроблена методика аналізу антидепресантів, у тому числі тразодону, в плазмі крові методом on-line: твердофазна екстракція — рідинна хроматографія — тандемна мас-спектрометрія (ТФЕ - РХ — МС/МС) [9]. Наведені методики характеризуються високою чутливістю та селективністю, але потребують ретельної пробопідготовки та спеціального коштовного обладнання і здебільшого недоступні.

Метою наших досліджень було розроблення методики виділення тразодону з крові та сечі за допомогою рідинно-рідинної екстракції з подальшим виявленням та кількісним визначенням анти-

С.В.Баюрка — канд. фармац. наук, доцент кафедри токсикологічної хімії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

депресанта в отриманих екстрактах з використанням простих та доступних методів хіміко-токсикологічного аналізу: хімічного, тонкошарової хроматографії (ТШХ), УФ-спектроскопії, екстракційної фотоелектроколориметрії [1,4].

Матеріали та методи

Методика ізолювання тразодону з сечі. До 50 мл сечі людини додавали від 200 до 1000 мкг тразодону і суміш залишали на 24 год. Паралельно ставили "холості" досліди. Після цього до проб сечі додавали кислоту хлоридну 10% розчин до одержання pH 1-2 і суміші двічі збовтували з 15 мл діетилового ефіру для відокремлення супутніх домішок з біологічної рідини. Шар органічного розчинника відкидали. Потім до підкисленої сечі додавали натрію гідроксиду 20% розчин до pH 11-12 і тричі екстрагували тразодон хлороформом по 15 мл кожного разу. Емульсії, якщо вони утворювались, руйнували центрифугуванням протягом 15 хв зі швидкістю 3000 об/хв. Центрифугат фільтрували через паперовий фільтр з 0,5 г безводного натрію сульфату у мірну колбу об'ємом 50 мл і доводили хлороформом до позначки. Як розчини порівняння використовували екстракти, одержані у "холостих" дослідах.

Методика ізолювання тразодону з крові. До 10 мл донорської крові додавали водні розчини тразодону, які вміщували від 100 до 500 мкг препарату. Об'єкти перемішували і залишали на добу. Паралельно ставили "холості" досліди. Потім до 10 мл модельної суміші тразодону з кров'ю додавали 10 мл кислоти хлоридної 10% розчин і перемішували. Суміші залишали на 2 год, після чого центрифугували на протязі 15 хв зі швидкістю 3500 об/хв. Центрифугат зливали, до осаду додавали 5 мл кислоти хлоридної 10% розчин, перемішували скляною паличкою і повторно центрифугували, як описано вище. Центрифугати об'єднували, переносили до ділильної лійки та екстрагували домішки діетиловим етером тричі по 10 мл кожного разу. Фазу органічного розчинника відкидали, а потім після підлужування водної фази натрію гідроксидом 20% розчином до pH 11-12 тричі екстрагували тразодон хлороформом. Одержані "лужні" хлороформні витяжки фільтрували через паперовий фільтр з 0,5 г безводного натрію сульфату у мірну колбу об'ємом 50 мл і доводили до позначки хлороформом.

Тразодон, виділений з сечі та крові, виявляли за допомогою кольорових реакцій, ТШХ та УФ-спектроскопії.

Для тразодону характерні кольорові реакції з кислотою нітратною концентрованою (жовте забарвлення; чутливість — 2,0 мкг препарату в пробі), реактивами Манделіна (жовте забарвлення, яке переходить у фіолетове; чутливість — 5,0 мкг препарату в пробі) та Лібермана (фіолетове забарвлення, що зникає; чутливість — 3,0 мкг препарату в пробі). Паралельно проводили контрольні досліди зі стандартним розчином тразодону в хлороформі (10 мкг/мл) та витяжкою з "холостого" досліду.

Для хроматографічного виявлення тразодону використовували хроматографічні пластинки Merck (Silica gel 60 F_{254}, розмір 10x20 см). Відбирали 5-15 мл хлороформної витяжки, органічний розчинник випаровували до мінімального об'єму (0,05 мл) і наносили в одну точку на лінію старту хроматографічної пластинки. На відстані 2 см від вказаної точки наносили розчин "свідка" тразодону (5 мкг у пробі). У третю точку наносили 5 мл випареної витяжки, одержаної у "холостому" досліді. Хроматограми розвивали послідовно з використанням двох рухомих фаз: хлороформ і метанол — амонію гідроксид 25% розчин (100:1,5) (послідовно). Плями тразодону на хроматографічних пластинках детектували за блакитною флюоресценцією в УФ-світлі (чутливість — 1,0 мкг препарату в пробі) та за допомогою реактиву Драгендорфа у модифікації за Муньє (оранжевий колір плям препарату на жовтому фоні; чутливість — 1,0 мкг тразодону в пробі). Плями тразодону, виділеного з печінки, та тразодону-"свідка" співпадали за величинами Rf і становили 0,60±0,02. Витяжки, отримані з "холостих" дослідів, не давали плям із вказаними значеннями Rf.

УФ-спектроскопічне виявлення тразодону проводили в елюатах з хроматограм. Для цього з непроявленої смуги хроматограми на рівні, що відповідав місцю знаходження плями "свідка" тразодону, знімали шар сорбенту, який двічі збовтували з метанолом та фільтрували. Ступінь елюювання тразодону при цьому становила 97,8±1,0%. Отриманий елюат випаровували, сухий залишок розчиняли в 4 мл кислоти хлоридної 0,1 М розчині. Як розчин порівняння використовували кислоту хлоридну 0,1 М розчин. УФ-спектр елюату був аналогічним спектру стандартного розчину тразодону в кислоті хлоридній 0,1 М розчині та мав три смуги поглинання при довжині хвиль 247±2, 274±2 та 310±2 нм.

Для кількісного визначення тразодону у витяжках використовували екстракційну фотоелектроколориметрію з метиловим оранжевим. Вміст препарату в екстрактах розраховували за допомогою градуювального графіка.

Градуювальний графік будували з використанням стандартного розчину тразодону у воді, який містив 100 мкг препарату в 1 мл. У ділильні лійки вносили по 5 мл ацетатного буферного розчину з pH 4,6, по 5 мл метилового оранжевого 0,05% розчину і додавали по 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,2 та 1,5 мл стандартного розчину тразодону та додавали по 15 мл хлороформу. Суміш у ділильних лійках збовтували протягом 5 хв за допомогою апарату для струшування рідин і залишали на 10 хв для розділення фаз. Збирали по 14 мл хлороформних витяжок, відкидаючи їх перші порції (близько 1 мл), до яких додавали по 2 мл кислоти сульфатної 1% розчину в абсолютному етанолі.

Оптичну густину отриманих розчинів, забарвлених у червоний

Таблиця 1

Результати кількісного визначення тразодону, виділеного з сечі, екстракційно-фотометричним методом (середнє з п'яти визначень)

Додано тразодону до 50 мл сечі, мкг	Виділено тразодону		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
200	163,0	81,5	$\bar{X}$ = 77,9 S = 3,3 $S_{\bar{X}}$ = 1,5 $\Delta\bar{X}$ = 4,0 ε = 5,2 $\bar{X}\pm\Delta\bar{X}$ = 77,9±4,0
300	228,6	76,2	
500	390,5	78,1	
700	513,8	73,4	
1000	804,0	80,4	

Таблиця 2

Результати кількісного визначення тразодону, виділеного з крові, екстракційно-фотометричним методом (середнє з п'яти визначень)

Додано тразодону до 10 мл крові, мкг	Виділено тразодону		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
100	34,0	34,0	$\bar{X}$ = 34,7 S = 3,4 $S_{\bar{X}}$ = 1,5 $\Delta\bar{X}$ = 4,2 ε = 12,0 $\bar{X}\pm\Delta\bar{X}$ = 34,7±4,2
200	80,2	40,1	
300	105,6	35,2	
400	124,8	31,2	
500	165,0	33,0	

колір, вимірювали за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2 (світлофільтр зелений з $\lambda_{еф}$=540±±10 нм; кювета з товщиною шару рідини 10 мм). Як розчини порівняння використовували "холості" досліди (метиловий оранжевий не екстрагується хлороформом у інтервалі pH від 3 до 7).

Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 10 до 150 мкг тразодону в 14 мл кінцевого об'єму. Відносна помилка кількісного визначення не перевищувала 1,05%.

Результати та їх обговорення

У ході розробки методик виділення тразодону з сечі та крові було встановлено необхідність попереднього видалення супутніх речовин з біологічних рідин, для чого білкові домішки осаджували додаванням кислоти хлоридної 10% розчину з наступним центрифугуванням (кров) та екстрагували залишки супутніх речовин діетиловим ефіром з кислого середовища (кров, сеча). У разі відсутності етапу очищення при ізолюванні тразодону з крові та сечі під час екстракції препарату органічними розчинниками з лужного середовища утворювались стійкі емульсії.

Застосовані нами кольорові реакції, методи ТШХ та УФ-спектроскопії (останній після додаткового хроматографічного очищення) виявилися досить чутливими для виявлення досліджених нами меж концентрацій тразодону в біологічних рідинах.

Результати кількісних визначень тразодону, виділеного з сечі та крові, наведені у табл. 1, 2. Як видно, за допомогою запропонованої методики рідинно-рідинної екстракції з лужного середовища хлороформом з сечі можна виділити 77,9±4,0% тразодону, з крові — 34,7±4,2% зазначеного антидепресанта.

ВИСНОВКИ

1. Розроблені ефективні методики рідинно-рідинної екстракції тразодону з біологічних рідин хлороформом з лужного середовища, що дозволяє виділити з сечі 77,9±±4,0%, а з крові — 34,7±4,2% зазначеного антидепресанта.

2. Доведена можливість використання кольорових реакцій, ТШХ, УФ-спектроскопії, екстракційної фотометрії для виявлення та кількісного визначення тразодону в екстрактах з біологічних рідин.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 400 с.*
2. *Крылов В.И. //ФАРМиндекс-Практик. — 2003. — Вып. 5 — С. 22-32.*
3. *Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд. — М.: ООО "Изд-во Новая Волна", 2006. — С. 90-109.*
4. *Плетенева Т.В., Саломатин Е.М., Сыроежкин А.В. и др. Токсикологическая химия: Учеб. для вузов. — М.: ТЭОТАР-Медиа, 2005. — 512 с.*
5. *Элленхорн М.Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека. В 2-х т. / Пер. с англ. — М.: Медицина, 2003. — Т. 1. — С. 647-697.*
6. *Bateman N.D. Antidepressants: Poisonous substances. — Amsterdam: Elsevier, 2007. — P. 587-589.*
7. *Carda-Broch S., Gil-Augusti M.T., Monferrer-Pons Ll. et al. //J. Chrom. A. — 2007. — №1156. — P. 254-258.*
8. *Carson H.J. //J. Leg. Med. — 2007. — Vol. XXX. — P. 1-4.*

9. Castro A., Fernandez M.d.M.R., Laloup M. et al. //J. Chromatogr. A. — 2007. — Vol. 1160, №1. — P. 3-12.

10. Cheeta S., Schifano F., Oyefeso A. et al. //Brit. J. Psychietry. — 2004. — №184. — P. 41-47.

11. Clark's analysis of Drugs and Poisons: 3-rd Ed. [Електронний ресурс] / Laurent Y. Galichet. — 80 Min / 700 MB. — Pharmaceutical Press, 2005. — 1 електрон. опт. диск (CD-ROM); 12 см. — Систем. вимоги: Pentium; 128 Mb RAM; CD-ROM Windows XP / Vista. — Назва з титул. екрану.

12. Goeringer K.E. //J. Forens. Sci. — 2000. — Vol. 45. — P. 850-856.

13. Isbister G.K., Bowe S.J., Dawson A. et al. //J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2004. — №42. — P. 277-285.

14. Martin A., Pounder D.J. //Forens. Sci. Int. — 1992. — Vol. 56. — P. 201-207.

15. Poisoning & Drug Overdose. Fourth Edition / Editied by Kent R.Olson. — Zange Medical Books, Mc Graw-Hill, 2004. — P. 88-93.

16. Shinozuka T., Terada M., Tanaka E. //Forens. Sci. Int. — 2006. — №162. — P. 108-112.

Адреса для листування: 61168, м. Харків,
вул. Блюхера, 4. Тел. (572) 67-91-92.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 29.12.2009 р.

ПОРІВНЯЛЬНА ФАРМАКОКІНЕТИКА НОВОГО АНТИГІПОКСАНТА — МІГУ-2 НА ЕТАПІ ЕКСКРЕЦІЇ В НОРМІ ТА ПРИ ГІПОКСИЧНОМУ СИНДРОМІ

В.Д.Лук'янчук, Н.В.Вітохіна, Д.С.Кравець

Луганський державний медичний університет

Ключові слова: екскреція; антигіпоксант; МІГУ-2; гіпоксичний синдром

Проведено порівняльний аналіз особливостей процесів елімінації, враховуючи екскрецію, нового потенційного антигіпоксанта (МІГУ-2) у щурів у нормі та за умов гіпоксичного синдрому з гіпертермією. В експерименті встановлено, що субституент, який вивчається, швидко проникає у тканини нирок за умов моделювання гіпоксичного синдрому і в основному екскретується із сечею. Максимальна концентрація МІГУ-2 у сечі щурів у нормі (2,26±0,03) є достатньо високою. На тлі досліджуваного патологічного стану цей показник вірогідно (P<0,001) знижується в 1,16 рази у порівнянні зі "здоровими" тваринами, що може бути обумовлено посиленням його метаболізму в організмі "гіпоксичних" щурів. Отримані дані будуть слугувати науковим обгрунтуванням для проведення раціональної фармакотерапії гіпоксичного синдрому за допомогою координаційної сполуки германію з нікотинамідом.

Високий рівень шахтного травматизму у Донбасі зумовлений постійним збільшенням глибини гірничих виробок, які сягають 1200-1500 м, де вміст кисню становить близько 12 об'ємних відсотків, а температура повітря — 35-50°С. В Україні вельми часто виникають аварії з груповими нещасними випадками, коли постраждалими є багато шахтарів та рятувальників [9]. Крім того, останнім часом, як відомо, значно збільшилась кількість випадків стихійних лих, військових катастроф і терористичних актів, за яких постраждалі потрапляють в умови гіпоксичного синдрому в поєднанні з гіпертермією.

На жаль, дотепер надання першої медичної допомоги як на долікарняному етапі, так і подальше лікування потерпілих в умовах гострої нестачі кисню зводяться, головним чином, до застосування симптоматичних засобів лікування, які далеко не завжди забезпечують необхідну терапевтичну ефективність, що із зрозумілих причин істотно позначається на рівні летальності потерпілих [11].

Останнім часом особливу увагу вчених привертає біологічна активність органічних сполук германію. Багатогранність фармакологічних ефектів, а також нешкідливість останніх дозволяють розглядати ці сполуки в якості перспективних потенційних антигіпоксантів, що і послужило теоретичним обгрунтуванням вивчення їх можливої протекторної дії при гіпоксичному синдромі на тлі гіпертермії [8, 11].

Слід зазначити, що важливим компонентом доклінічного вивчення потенційних ліків є визначення комплексу їх фармакокінетичних параметрів на різних етапах проходження в організмі. Особливо приорітетним є етап екскреції ліків з організму, що у відомому сенсі впливає на ефективність фармакотерапії, яка проводиться.

Виходячи з вищенаведених аргументів, метою даної роботи є вивчення у порівняльному аспекті фармакокінетичних параметрів, що характеризують елімінаційні процеси потенційного антигіпоксанта з термопротекторними властивостями МІГУ-2 у щурів у нормі та на моделі гіпоксичного синдрому.

Матеріали та методи

Дослідження були проведені на 98 білих нелінійних щурах обох статей масою 180-200 г відповідно до методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України [3] у лабораторії кафедри фармакології ЛугДМУ, сертифікованої ДФЦ на предмет проведення доклінічних досліджень лікарських засобів (посвідчення №03 від 25 грудня 2008 р.).

Експериментальною моделлю слугував патологічний процес, який розвивається у тварин під впливом гіпоксичного синдрому на тлі гіпертермії (t = 42°С), яку моделювали за допомогою спеціальної камери, де кисень витіснявся газоподібним азотом до 10 об. % зі швидкістю 10 л/хв у першу хвилину, а потім зі швидкістю 0,5 л/хв протягом 8 хвилин [12].

Тварини були розподілені на дві групи: контрольні (тварини без патології) і дослідні (гіпоксич-

В.Д.Лук'янчук — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри фармакології Луганського державного медичного університету

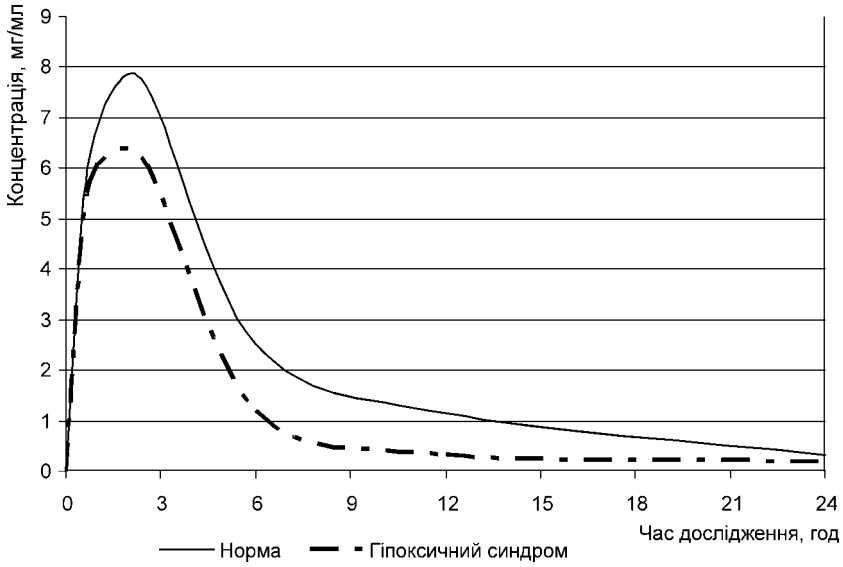


Рис. 1. Фармакокінетика МІГУ-2 у сироватці крові при його інтрагастральному введенні в дозі 151,5 мг/кг щурам у нормі та за умов гіпоксичного синдрому

Таблиця 1

Фармакокінетичні параметри МІГУ-2, які характеризують процес його елімінації в нормі та при гіпоксичному синдромі у щурів (n=7)

Фармакокінетичні параметри		Група тварин	
назва	позначення, розмірність	норма	гіпоксичний синдром
Константа швидкості елімінації	K_{el}, год$^{-1}$	00,24±0,004	0,40±0,005 P<0,001
Період напівелімінації	$t_{1/2}$, год	6,53±0,11	2,28±0,31 P<0,001
Середній час перебування в організмі	MRT, год	5,72±0,10	5,13±0,07 P<0,001

ний синдром). Усім тваринам досліджувана координаційна сполука германію вводилася відповідно до раніше розробленого нами [1] дозового режиму інтрагастрально, а саме у вигляді 1% розчину в дозі 151,5 мг/кг за 73 хв до моделювання патології.

Вміст германію визначали методом [5] у динаміці 1, 3, 6, 12 і 24 год від моменту введення МІГУ-2 у сироватці крові та сечі.

На етапі елімінації, включаючи екскрецію, були вивчені наступні фармакокінетичні параметри МІГУ-2, які характеризують цей процес, а саме: константа швидкості елімінації (K_{el}), константа швидкості екскреції (K_{ex}), період напівелімінації ($t_{1/2}$), період напівекскреції (t_{ex}), середній час перебування в організмі (MRT), максимальна концентрація в сечі (C_{max}) та час її досягнення (t_{max}) [6, 7, 10, 13-15].

Ці фармакокінетичні показники за умов, що досліджувалися, розраховували в рамках двочасткової моделі із всмоктуванням за допомогою спеціально розробленої на кафедрі фармакології ЛугДМУ комп'ютерної програми [2, 4].

Результати та їх обговорення

Для кількісної оцінки характеристики етапу елімінації отримані результати представлені на рис. 1 як залежність концентрації потенціального антигіпоксанта з термопротекторними властивостями від часу після його введення (див. рис. 1).

Як видно з наведених на рис. 1 фармакокінетичних кривих, залежність концентрації МІГУ-2 в сироватці крові від часу має вигляд експоненти першого порядку. У зв'язку з цим фазу елімінації доцільно було описати диференціальним рівнянням 1-го порядку, а саме:

$$dC/dt = -K_{el},$$

де: C — концентрація;
t — час;
K_{el} — константа швидкості елімінації.

Згідно з наведеним рівнянням швидкість процесу елімінації, в тому числі екскреції, в кожний момент часу пропорційна концентрації координаційної сполуки германію, що досліджується. До цього слід додати, що мірою швидкості елімінації, яка зменшується з часом, оскільки зменшується величина концентрації, є, як відомо, величина кута нахилу дотичної до кривої, проведеної у будь-якій точці, або величина диференціалу dc/dt. Однак незмінною характеристикою процесу зникнення сполуки з системного кровотоку залишається коефіцієнт пропорційності, який нас і цікавить як константа швидкості елімінації (K_{el}) МІГУ-2.

Для визначення величини K_{el} нами встановлена залежність концентрації потенційного антигіпоксанта у сироватці крові від часу у напівлогарифмічній системі координат. При цьому залежність набуває лінійного характеру, а константа швидкості елімінації визначається як тангенс кута нахилу фармакокінетичної кривої у напівлогарифмічних координатах саме у фазу елімінації [4, 7]. Отримані при цьому значення фармакокінетичних параметрів, які характеризують процес елімінації МІГУ-2 з центральної камери кінетичної системи розподілу (кров), наведені у табл. 1.

Порівняльний аналіз отриманих величин констант швидкості елімінації показує, що у тварин із гіпоксичним синдромом значення цього показника є вірогідно більшими (на 40%) у порівнянні із тваринами без патології.

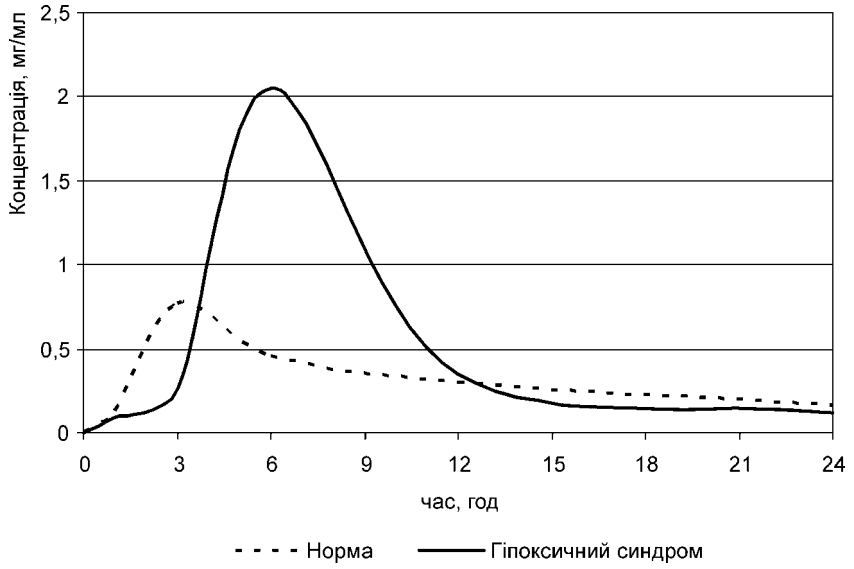


Рис. 2. Динаміка концентрації МІГУ-2 в сечі щурів у нормі та в умовах гіпоксичної гіпоксії з гіпертермією при його інтрагастральному введенні в дозі 151,5 мг/кг

Таблиця 2

Фармакокінетичні параметри МІГУ-2, які характеризують процес його екскреції з сечею у щурів у нормі та при гіпоксичному синдромі на тлі гіпертермії (n=7)

Назва	Позначення, розмірність	Група тварин	
		норма	гіпоксичний синдром
Максимальна концентрація у сечі	C_{max}, мг/л	2,26±0,03	1,95±0,03 P<0,001
Час досягнення максимальної концентрації у сечі	t_{max}, год	1,12±0,02	1,28±0,02 P<0,001
Константа швидкості екскреції	K_{ex}, год$^{-1}$	0,33±0,004	0,23±0,004 P<0,001
Період напівекскреції	t_{ex}, год	2,10±0,03	3,0±0,05 P<0,001
Площа під фармакокінетичною кривою	AUC, мг/л · год	12,45±0,12	20,74±0,35 P<0,001

Наявність величин K_{el} дозволяє легко визначити не менш важливий з інформаційної точки зору параметр — період напівелімінації ($t_{1/2}$), що вказує на час, протягом якого з організму елімінується половина введеної дози препарату [2, 4, 7].

В експерименті встановлено, що за умов моделювання гіпоксичного синдрому період напівелімінації МІГУ-2 в сироватці крові зменшується на 65,09% у порівнянні зі "здоровими" щурами. Ці результати підтверджуються й при визначенні середнього часу перебування досліджуваної германійорганічної сполуки в організмі тварин. Як видно з табл. 1, даний параметр МІГУ-2 при патології зменшується на 10,31%. Не виключено, що це обумовлено наявністю процесів біотрансформації МІГУ-2 в органах і тканинах гіпоксичних щурів, що, власне кажучи, і робить досить вагомий внесок у процеси елімінації досліджуваної германійорганічної сполуки.

Таким чином, проведена нами серія фармакокінетичних досліджень дозволила виявити деякі особливості елімінації МІГУ-2 в умовах гіпоксичного синдрому, які спрямовані на швидке проникнення виучуваного субституенту у тканини нирок і, ймовірно, запобігання їх гіпоксичного пошкодження, що у кінцевому підсумку вельми ефективно забезпечує реалізацію процесів екскреції. Певна річ, що це дозволить проводити науково-обгрунтовану терапію гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії за допомогою нової кординаційної сполуки германію з нікотинамідом — МІГУ-2.

Оскільки основним шляхом екскреції водорозчинних сполук є їх виведення з організму нирками із сечею, становило найбільший інтерес визначення характеру ниркової екскреції МІГУ-2. Динаміку змін концентрації потенційного антигіпоксанта в сечі щурів наведено на рис. 2, а фармакокінетичні параметри, які характеризують процес екскреції МІГУ-2 в умовах експерименту, що вивчається, представлені в табл. 2.

Аналіз показника, що характеризує максимальну концентрацію МІГУ-2 у сечі щурів в нормі, свідчить, що його величина (2,26±±0,03) є достатньо високою. Це підтверджує також і те, що досліджувана германійорганічна сполука в основному екскретується із сечею. На тлі досліджуваного патологічного стану максимальна концентрація МІГУ-2 у сечі вірогідно (P<0,001) знижується в 1,16 рази, що, як вже відмічалось, обумовлено посиленням його метаболізму в організмі "гіпоксичних" щурів. Стосовно впливу МІГУ-2 на стан параметра, який характеризує час досягнення максимальної концентрації досліджуваного антигіпоксанта в сечі, слід зазначити, що в умовах гіпоксії реєструється його збільшення на 0,16 год, що найімовірніше, обумовлено гіпоксичними порушеннями процесів клубочкової фільтрації за умов досліджуваної форми гіпоксичного синдрому.

З погляду порівняльної оцінки параметрів, які характеризують процес виведення хімічних речовин з організму, важливим представляється період напівекскреції. Встановлено, що в групі щурів у нормі величина t_{ex} МІГУ-2 із сечею складає 2,10 год, що ста-

новить 70% від аналогічного показника, який реєструється в групі тварин із гіпоксичним синдромом. При цьому слід зазначити, що аналогічних змін зазнає й тісно пов'язана з t_{ex} константа швидкості екскреції (див. табл. 2).

ВИСНОВКИ

Таким чином, наведені в нашому порівняльному фармакокінетичному дослідженні дані дозволили встановити особливості процесів елімінації МІГУ-2, враховуючи екскрецію МІГУ-2 в умовах гіпоксичної гіпоксії з гіпертермією. Отримані дані будуть слугувати науковим обгрунтуванням для проведення раціональної фармакотерапії гіпоксичного синдрому за допомогою координаційної сполуки германію з нікотинамідом.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Вітохіна Н.В. //Тези доп. III Міжнар. наук.-практ. конф. "Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров'я", 26-27 березня 2009 р. — Луганськ, 2009. — С. 15.*
2. *Головенко Н.Я., Лукьянчук В.Д., Жук О.В. и др. Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые модели). — К.: Государственный научно-экспертный центр лекарственных средств, 1999. — 70 с.*
3. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / Під ред. член-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2002. — 567с.*
4. *Кравец Д.С. //Укр. мед. альманах. — 2000. — Т. 1, №2. — С. 90-91.*
5. *Кресюн В.Й., Відавська А.Г., Шемонаєва К.Ф. та ін. //Одеський мед. журн. — 2000. — №6 (62). — С. 7-11.*
6. *Лук'янчук В.Д., Савченкова Л.В., Немятих О.Д., Радіонов В.М. Пошук і експериментальне вивчення потенційних антигіпоксичних засобів: Метод. рекоменд. — К.: "Авіценна", 2002. — 27 с.*
7. *Лук'янчук В.Д., Кравець Д.С. Введення до загальної фармакокінетики. — Луганськ: ВАТ "ЛОД", 2004. — 108 с.*
8. *Лук'янчук В.Д., Немятих О.Д., Кравець Д.С. //Укр. журн. екстремальної медицини ім. Г.О.Можаєва. — 2002. — Т. 3, №3. — С.75-79.*
9. *Медицина труда в угольной промышленности / Под ред. В.В.Мухина. — Донецк, 2000. — 204 с.*
10. *Михайлов И.Б. Основы фармакотерапии детей и взрослых: Руководство для врачей. — М.: АСТ; С.Пб.: Сова, 2005. — 798, [2]с.*
11. *Немятих О.Д. Пошук засобів профілактики гіпоксії замкнутого простору: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Х., 2004. — 20 с.*
12. *Савченкова Л.В. Експериментальне обгрунтування шляхів лікарської профілактики гіпоксії замкнутого простору в нагріваючому мікрокліматі: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1999. — 35 с.*
13. *Самура Б.А., Дралкин А.В. Фармакокинетика. — Х.: Основа, 1996. — 286 с.*
14. *Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.Н. Фармакокинетика. — М.: Медицина, 1980. — 423 с.*
15. *Холодов Л.В., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. — М.: Медицина, 1985. — 463 с.*

Адреса для листування: 91045, м. Луганськ,
кв. 50-тиріччя Оборони Луганська, 1.
Тел. (642) 63-02-77.
Луганський державний медичний університет

Надійшла до редакції 26.01.2010 р.

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

ВПЛИВ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ФАРМАКОТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, АСОЦІЙОВАНУ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

О.М.Нальотова

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

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

Артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється у 25-30% дорослого населення економічно розвинених країн, включаючи Україну. В останні 10-15 років спостерігається підвищений інтерес до метаболічних порушень при АГ. У статті представлені власні дані, які свідчать, що у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю, статистично значуще (p<0,05) покращення результатів більшості показників добового профілю артеріального тиску (середній систолічний і діастолічний артеріальний тиск за добу, ступінь нічного зниження артеріального тиску, добовий індекс для систолічного і діастолічного артеріального тиску, а також інтегральні показники: гіпертонічний часовий індекс і індекс площ) забезпечується додаванням до стандартної антигіпертензивної терапії (периндоприл + кандесартан) метаболітотропних препаратів — тіотриазоліну і розиглітазону.

Найважливішою в історії людства неінфекційною пандемією, що визначає структуру серцево-судинної захворюваності та смертності, є артеріальна гіпертензія (АГ), яка зустрічається у 25-30% дорослого населення економічно розвинених країн, включаючи Україну [1, 7, 11]. Серцево-судинні катастрофи, обумовлені АГ, багато в чому визначають структуру смертності [7, 12, 18]. Це робить пошук етіологічних чинників і ланок патогенезу АГ надзвичайно актуальним, оскільки може привести до визначення нових шляхів її ефективної фармакотерапії [1, 5, 17].

Останнім часом увага дослідників прикута до пошуку метаболічних порушень, притаманних серцево-судинній патології [3, 8, 14]. У 1988 р. G.Reaven сформулював концепцію "синдрому X" ("метаболічний синдром"), яка об'єднала комплекс специфічних порушень: АГ, абдомінальне ожиріння, дисліпопротеїдемія (ДЛП) та інсулінорезистентність (ІР) [4, 5, 15, 20]. При ІР виявляється зниження чутливості тканин до дії інсуліну, а результатом є зменшення утилізації глюкози [6, 9, 13]. Вважають, що ІР передує розвитку цукрового діабету II типу (ЦД II).

Компенсаторною відповіддю на резистентність тканин до інсуліну є збільшення синтезу інсуліну у β-клітинах підшлункової залози та його надмірна секреція в кров [3, 6, 12]. Гіперінсулінемія — закономірний наслідок ІР — залучена у становлення компонентів метаболічного синдрому, а також у патогенез і прогресування АГ. Гіперінсулінемія веде до активації симпатоадреналової (САС) і ренін-ангіотензинової (РАС) систем з підвищенням вмісту в крові катехоламінів, реніну, ангіотензину II. Внаслідок цього спостерігається підвищення реабсорбції Na^+ в ниркових канальцях, проліферація гладком'язових клітин в артеріальних судинах, а також їх спазмування [6, 10]. Крім цього гіперінсулінемія веде до зниження активності ферменту ліпопротеїдліпази, що спричиняє розвиток гіпертригліцеридемії [5, 20].

У результаті розвитку гіперінсулінемії концентрація глюкози на початку підтримується на нормальному рівні [3, 5]. Клінічні симптоми ЦД II розвиваються у випадках, коли секреторні можливості β-клітин вичерпуються, а їх функціонування не здатне підтримувати компенсаторну гіперінсулінемію, внаслідок чого розвивається відносна недостатність інсуліну [5, 19]. Непрямою озна-

О.М.Нальотова — канд. мед. наук, доцент кафедри загальної практики — сімейної медицини Донецького національного медичного університету ім. М.Горького

кою ІР є порушення толерантності до навантаження глюкозою (НТГ). Пряма вказівка на ІР — гіперінсулінемія натще або через 2 год після навантаження глюкозою. Своєчасне виявлення ІР і ЦД II, а також їх фармакотерапевтична корекція можуть дозволити уповільнити прогресування АГ [12, 13].

Вважають також, що ГІ може здійснювати регулюючий вплив на тонус судин за рахунок посилення секреції ендотеліну-1 (ЕТ-1) [2]. Встановлено, що збільшення частоти АГ з віком корелює із зниженням рівня NO і зростанням вмісту ЕТ-1 і тромбоксану A_2 у плазмі крові, тобто з проявом наростаючої ендотеліальної дисфункції [2, 13]. Таким чином, одним з провідних чинників, що визначають виникнення і прогресування дисфункції ендотелію, є ІР. Очевидною є також необхідність комплексного підходу до фармакотерапевтичної корекції як ІР, так і порушеної функції ендотелію. У зв'язку з цим розуміння тонких механізмів ушкодження функції ендотелію допоможе визначити напрямок її медикаментозної корекції.

За ситуації, коли ІР призводить до включення додаткових патогенетичних механізмів прогресування АГ, істотно підвищується роль оцінки результатів добового моніторування АТ у даного контингенту хворих.

Метою справжнього дослідження є оцінка змін показників добового профілю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), асоційовану з ІР, при проведенні стандартної антигіпертензивної фармакотерапії і терапії, що включає розиглітазон і тіотриазолін.

Матеріали та методи

З метою реалізації поставлених задач було проліковано 45 хворих на ГХ у віці 42-67 років. Умовою включення в дослідження була наявність есенціальної (первинної) гіпертензії, тобто ГХ II стадії, яка асоціюється з ІР. Наявність і ступінь виразності АГ встановлювали відповідно до наказу МОЗ України №54 від 14.02.2002. Артеріальний тиск вимірювали непрямим аускультативним методом за допомогою ртутного сфігмоманометра (фірми "Ramed", Нідерланди) методом Н.С.Короткова в положенні хворих сидячи (після п'ятихвилинного відпочинку). Вимірювання проводили тричі з інтервалом 2-3 хв, фіксували середнє значення трьох вимірювань; визначали систолічний артеріальний тиск (сАТ) і діастолічний артеріальний тиск (дАТ).

З метою виявлення ІР всім хворим на ГХ визначали рівень глюкози натщесерце (ГН) в капілярній крові (кров з пальця) глюкозооксидазним методом. Якщо при двократному вимірюванні (через 2-3 дні) рівень глюкози натщесерце був вищий або становив 6,1 ммоль/л, ставилося питання про діагноз цукрового діабету II типу (призначалася консультація ендокринолога, а також вимірювався глікозильований гемоглобін — HbA1c). Якщо рівень глюкози був менше вказаної величини, але вище, ніж 5,6 ммоль/л, проводили пероральний тест на толерантність до глюкози. У нормі через 1 год після прийому 75 г глюкози рівень цукру зростає (іноді до 8,4 ммоль/л). Якщо рівень глюкози через 2 год (Г2 год) вище або складає 7,8 ммоль/л, то говорять про порушення толерантності до глюкози (ПТГ). Хворим, в яких початкові значення глюкози натщесерце були вищі, ніж 6,1 ммоль/л, а рівень глікемії через 2 год після навантаження глюкозою вищий, ніж 7,8 ммоль/л, оцінювали рівень інсуліну. Рівень інсуліну в крові визначали за допомогою імуноферментного методу (ридер "PR2100 Sanofi diagnostic pasteur", Франція) за допомогою набору "Insulin ELISA". Очікувані діапазони значень у нормі: 2,0-25,0 мМЕ/мл. Надалі розраховувався індекс HOMA-IR. Значення показника HOMA-IR, який дає чисельну оцінку рівня ІР, вище, ніж 2,7-3. Для оцінки стану обміну ліпідів визначали рівень загального холестерину (ЗХС) в сироватці крові за методом Ілька, заснованим на реакції Ліберманa-Бурхардта; рівень тригліцеридів (ТГ); вміст ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) визначали за методом Бурштейна, потім розраховували показники ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ); розраховували індекс атерогенності (ІА).

До початку проведення фармакотерапії хворі були поділені на 3 групи: групу 1.1 складали 15 хворих; групу 2.1 — 15 пацієнтів; групу 3.1 — 15 пацієнтів. Розподіл хворих на групи здійснювався наступним чином: до групи 3.1 залучались хворі з найбільш високими показниками глікемії через 2 год після навантаження глюкозою, рівнем інсуліну, індексом HOMA-IR, ЛПДНЩ і ІА. Високий рівень цих показників розцінювався як найбільш вагомий фактор, який ускладнює перебіг ГХ. Групу 1.1 складали пацієнти з найменш значущими рівнями цих показників, інші складали групу 2.1. Таким чином, найменш значущі прояви ІР і порушення обміну ліпідів були в групі 1.1, найбільші — у групі 3.1, а у групі 2.1 ці порушення мали середнє значення. Хворі групи 1.1 отримували стандартну фармакотерапію: периндоприл у дозі 5-10 мг на добу (на один прийом) + кандесартан у дозі 8 мг на добу (на один прийом). Хворі групи 2.1 у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримували розиглітазон у дозі 30 мг на добу (на один прийом); хворі групи 3.1 у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримували тіотриазолін у дозі 300 мг на добу (по 100 мг на прийом, у три прийоми) і розиглітазон у дозі 30 мг на добу (на один прийом). Лікування здійснювалося впродовж 16 тижнів.

У всіх хворих до початку фармакотерапії і через 8 тижнів лікування було проведено добове моніторування АТ (ДМАТ) за допомогою портативного переносного монітора АВРМ-04 ("Meditech",

Таблиця

Зміни показників добового профілю артеріального тиску при стандартній антигіпертензивній фармакотерапії та фармакотерапії, що включає метаболітотропні препарати, у хворих на гіпертонічну хворобу та інсулінорезистентність, $\overline{X}$±m

Період лікування	Група хворих		
	1.1 група (n=15)	2.1 група (n=15)	3.1 група (n=15)
Показники сАТ, мм рт. ст.			
До лікування	160,6±1,4	156,4±2,2	158,3±1,9
8 тижнів	135,5±0,9***	130,0±1,0***/*	124,0±1,5***/*
Показники дАТ, мм рт. ст.			
До лікування	93,6±1,3	94,5±0,9	93,5±0,9
8 тижнів	83,02±1,2***	81,02±1,1***	75,7±0,7***/***
Показники $АТ_{сер.}$, мм рт. ст.			
До лікування	122,1±1,2	123,5±0,9	122,0±1,2
8 тижнів	102,7±1,1***	102,7±0,8***	102,2±0,8***
Показники СНС сАТ (%)			
До лікування	6,38±0,47	6,77±0,35	6,68±0,44
8 тижнів	11,47±0,36***	13,51±0,33***/*	15,86±0,44***/*/**
Показники СНС дАТ (%)			
До лікування	6,47±0,43	6,97±0,54	7,93±0,31
8 тижнів	11,78±0,22***	13,92±0,23***/*	16,86±0,53***/***
Показники sІП (сАТ)			
До лікування	363,5±11,2	394,7±9,6	373,4±12,7
8 тижнів	308,4±9,3***	314,7±9,0***	261,6±12,9***/*/**
Показники sІП (дАТ)			
До лікування	192,5±7,0	209,5±5,3	194,6±5,3
8 тижнів	133,5±7,4***	111,0±4,4***	80,9±4,7***/*/**
Показники sГЧІ (сАТ)			
До лікування	70,5±3,3	67,5±2,7	71,6±3,2
8 тижнів	63,0±3,4***	51,5±2,2***/*	41,0±3,2***/*
Показники sГЧІ (дАТ)			
До лікування	53,7±2,7	61,5±1,8	63,1±2,1*
8 тижнів	45,5±2,2***	38,8±2,0***	30,7±2,1***/*/**

Примітки:
1) * позначено показники, для яких виявлено статистично значущу (p<0,05) відмінність від групи 1.1 у відповідний період;
2) ** позначено показники, для яких виявлено статистично значущу (p<0,05) відмінність від групи 2.1 у відповідний період;
3) *** позначено показники, для яких виявлено статистично значущу (p<0,05) відмінність від значення показника до лікування.

Угорщина), в якому використовується осцилометричний метод вимірювання АТ. Установку апарату проводили між 8.00 і 9.00 годинами на середню третину плеча недомінантної руки. Тривалість моніторування складала 25,3±0,7 год. Інтервал між вимірюваннями в денний час (з 6.00 до 22.00 год) — 15 хв, в нічний (з 22.00 до 6.00 год) — 20 хв. При помилці вимірювання автоматично проводився одноразовий повтор через 2 хв. Загальна кількість автоматичних вимірювань — не менше 90. Результати моніторингу враховувалися за наявності не менше 80% вимірювань, що вдалися.

Аналізувалися наступні показники ДМАТ: середній систолічний (сАТ), діастолічний (дАТ), середній (АТ сер.) артеріальний тиск за добу. Добовий ("циркадний") ритм АТ оцінювали за ступенем нічного зниження (СНЗ) АТ, який є різницею між рівнем АТ (сАТ і дАТ відповідно) вдень і вночі. У більшості людей коливання АТ мають двофазний ритм, для якого характерне нічне зниження АТ як у нормотоніків, так і у гіпертоніків, і величина його може варіювати індивідуально. Вираженість двофазного ритму АТ оцінюється за перепадом "день-ніч" або за добовим індексом (ДІ) для сАТ і дАТ. ДІ, що відображає варіабельність артеріального тиску, представляє різницю між середніми значеннями АТ в денний і нічний час у відсотках. Нормальні значення "Добового індексу" — 10-25%, тобто середній рівень нічного АТ повинен бути не менше, ніж на 10% нижче за середньоденний. Оптимальним вважається нічне зниження тиску на 10-22%. Таке зниження АТ вночі є невід'ємною частиною циркадного ритму і не залежить від середнього значення АТ в денні години. Також аналізувалися інтегральні показники перевантаження організму тиском: гіпертонічний часовий індекс (ГЧІ), який показує, в якому відсотку вимірювань АТ був вищим за норму, та індекс площ (ІП), по якому можна судити про гіпертонічне навантаження, яке діє на організм (тобто протягом якого часу спостерігається підвищений АТ і на скільки, в середньому, він перевищує верхню межу нормального діапазону). Оскільки площа залежить не тільки від величини підйому тиску, але і від тривалості епізоду, це необхідно враховувати при аналізі денних і нічних епізодів і порівняльній оцінці ІП у процесі лікування. ІП в сукупності з ГЧІ дозволяє судити про ефективність антигіпертензивної терапії. Періоди моніторування були розділені на етапи день/ніч відповідно до неспання/сон.

Результати оцінювали згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів по профілактиці і лікуванню АГ (2004), а також Європейського товариства гіпертензії і Європейського товариства кардіологів (2003).

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів досліджень зміни показників добового профілю артеріального тиску (табл. 1) свідчить, що у хворих, які отримували стандартну антигіпертензивну (периндоприл + кандесартан) фармакотерапію (група 1.1) та таку, що додатково до стандартної включала розиглітазон (група 2.1) і розиглітазон + тіотриазолін (група 3.1), до початку лікування показники сАТ і дАТ не відрізнялися (p>0,05).

У процесі лікування показники АТ, sІП, sГЧІ (як сАТ, так і дАТ) знижувалися (p<0,05) у всіх групах. Показники ж СНС (як сАТ, так і дАТ), відповідно, підвищувалися (p<0,05). При цьому слід зазначити, що через 8 тижнів після початку лікування середні значення практично всіх показників (для діастолічного тиску) для хворих груп 1.1 та 1.2 статистично значущо не відрізняються (p>0,05). Це свідчить про те, що ефективність лікування у групі хворих, які отримували стандартну антигіпертензивну фармакотерапію, і у групі пацієнтів, які додатково до стандартної отримували розиглітазон, за цими показниками не відрізнялась.

Якщо ж порівнювати середні значення показників хворих групи 3.1 через 8 тижнів після початку лікування з іншими групами, то за більшістю показників АТ, sІП, sГЧІ та СНС (як для систолічного, так і для діастолічного тиску) слід відмітити статистично значущо (p<0,05) кращі результати, ніж у групах 1.1 та 2.1. Це свідчить про те, що включення у стандартну антигіпертензивну фармакотерапію розиглітазон + тіотриазолін сприяють більш вагомому антигіпертензивному ефекту. Ці дані корегують з отриманими нами раніше результатами динаміки амбулаторного АТ у даного контингенту хворих [13].

Отримані результати динаміки показників ДМАТ у різних груп хворих, можливо, пов'язані з подоланням гіперактивації САС і РАС, що показано нами раніше [12]. Найбільша ефективність у подоланні гіперактивації симпатоадреналової і ренін-ангіотензинової систем через 16 тижнів лікування спостерігається у хворих, які у складі стандартної терапії (периндоприл + кандесартан) додатково отримували розиглітазон + тіотриазолін. Це проявлялося у статистично значущому (p<0,05) зниженні показників рівня альдостерону у плазмі крові, активності реніну плазми крові і добової екскреції норадреналіну із сечею у порівнянні з групою пацієнтів, які отримували тільки стандартну терапію, а також у статистично значущому (p<0,05) зниженні активності реніну плазми крові у порівнянні з групою, що отримувала додатково до стандартної терапії розиглітазон.

ВИСНОВОК

Встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю, статистично значуще (p<0,05) покращення результатів більшості показників добового профілю артеріального тиску (середній систолічний і діастолічний артеріальний тиск за добу, ступінь нічного зниження артеріального тиску, добовий індекс для систолічного і діастолічного артеріального тиску, а також інтегральні показники: гіпертонічний часовий індекс і індекс площ) забезпечується додаванням до стандартної антигіпертензивної терапії (периндоприл + кандесартан) метаболітотропних препаратів — тіотриазоліну і розиглітазону.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ахметзянова Э.Х., Аллабердина Д.У. //Рос. кардиол. журн. — 2006. — №1. — С. 25-28.*
2. *Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Кетинг Е.В. и др. //Вісник невідкладної відновної медицини. — 2003. — №4. — С. 614-617.*
3. *Волов Н.А., Кокорин В.А., Люсов В.А. //Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, №19. — С. 16-18.*
4. *Кириченко А.А. //Практикующий врач. — 2003. — №1. — С. 31-37.*
5. *Корнеева О.Н., Драпкина О.М. //Рос. кардиол. журн. — 2006. — №5. — С. 34-38.*
6. *Кукес В.Г., Семенов А.В., Сычев Д.А. //Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, №20. — С. 48-54.*
7. *Кукес В.Г., Семенов А.В. //Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, №27. — С. 34-38.*
8. *Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. — Донецк.: "Папакица Е.К.", 2006. — 214 с.*
9. *Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и др. Метаболитотропные препараты. — Запорожье, 2007. — 309 с.*
10. *Мельник М.В. //Кардиол. — 2000. — №8. — С. 26-32.*
11. *Мельник М.В., Рыбкина Т.Е., Чубаров М.В. и др. //Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, №21. — С. 16-19.*
12. *Нальотова О.М. //Клінічна фармація. — 2009. — Т. 13, №2. — С. 9-13.*

13. *Нальотова О.М., Гринь В.К., Гур'янов В.Г. //Клінічна фармація. — 2009. — Т. 13, №3. — С. 13-17.*
14. *Чазова И.Е., Мычка В.Б., Сергиенко В.Б. и др. //Артериальная гипертензия. — 2002. — Т. 8, №6. — С. 202-205.*
15. *Chu C.M., Cosper P., Orio F. et al. //Am. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 194, №1. — P. 100-104.*
16. *Carnevale Schianca G.P., Castello L., Rapetti R. et al. //Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Dis. — 2006. — Vol. 16, №5. — P. 339-344.*
17. *Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. //Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111-1115.*
18. *Elliott W.J. //Curr. Probl. Cardiol. — 2007. — Vol. 32, №4. — P. 201-259.*
19. *Goodfriend T.L. //Hypertension. — 2007. — Vol. 49, №4. — P. 763-764.*
20. *LaRosa J.C. //Women Health Issues. — 2000. — Vol. 10, №2. — P. 161-165.*

Адреса для листування: 83003, м. Донецьк,
пр. Ілліча, 16. Тел. (62) 385-95-00.
Донецький національний медичний університет
ім. М.Горького

Надійшла до редакції 15.03.2010 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **ципрофлоксацин** (Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони. Код АТС J 01 M A 02)

Хворій С. (56 років) з діагнозом: хронічний пієлонефрит було призначено препарат, діючою речовиною якого є ципрофлоксацин (перорально по 500 мг 2 рази на день). Через 1 годину після першого прийому препарату, діючою речовиною якого є ципрофлоксацин, у хворої з'явились свербіж, еритематозні висипання на тулубі та кінцівках, підвищення температури тіла до 39°С. Одночасно хвора приймала йогурт, канефрон. Препарат, діючою речовиною якого є ципрофлоксацин, було відмінено. Реакцію купірували за допомогою димедролу, ренальгану, кларитину. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків.

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

Інформація надійшла від Дніпропетровського регіонального відділення ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України.

Просимо про виникнення будь-якої підозрюваної побічної дії при застосуванні ліків обов'язково повідомляти у відділ фармакологічного нагляду ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України за адресою: 01042, м. Київ, вул. Чигоріна, 18, тел./факс 286-7505, email: vigilance@pharma-center.kiev.ua.

ДОСЛІДЖЕННЯ СПОЖИВАННЯ АНТИБІОТИКІВ ГРУПИ ЦЕФАЛОСПОРИНІВ, ПРЕДСТАВЛЕНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Л.В.Яковлєва, О.В.Матвєєва, Н.О.Матяшова*

Національний фармацевтичний університет
Державний фармакологічний центр МОЗ України*

Ключові слова: цефалоспоринові антибіотики; раціональне використання; оцінка споживання лікарських засобів; формальний VEN-аналіз; формулярний довідник

Проаналізована структура фармацевтичного ринку антибіотиків групи цефалоспоринів в Україні. Проведена оцінка споживання цефалоспоринів на підставі амбулаторного споживання препаратів протягом трьох років по всій території України у натуральному, грошовому виразі та за допомогою АТС/DDD-методології. Остання рекомендована ВООЗ для оцінки споживання лікарських засобів, яким присвоєний код АТС, та оцінки споживання лікарських препаратів у реальних дозах незалежно від вартості упаковки, лікарської форми та виробника. Також для всіх досліджуваних препаратів було визначено рівень доведеної ефективності і проведено порівняльний аналіз наявності цефалоспоринів у Формулярних довідниках України, Великобританії та Російської Федерації. У результаті проведеного дослідження встановлено, що найбільш споживаними препаратами є лікарські засоби на основі п'яти міжнародних непатентованих назв, які відносяться до різних поколінь цефалоспоринових антибіотиків: цефтриаксон, цефотаксим, цефазолін, цефалексин та цефуроксим.

Цефалоспоринові антибіотики застосовуються в клінічній практиці близько 40 років. За цей час було синтезовано більше 50 сполук. Завдяки високій ефективності та низькій токсичності цефалоспоринові антибіотики посідають одне з перших місць по частоті клінічного використання серед всіх антибактеріальних засобів.

В останні роки спостерігається тенденція до зниження ефективності цефалоспоринів у результаті значного поширення в медичних закладах госпітальних штамів мікроорганізмів зі зниженою чутливістю або стійких до цих антибіотиків [5].

Нераціональна антимікробна терапія спричиняє підвищення частоти розвитку побічних реакцій, ріст бактеріальної резистентності, що є причиною подовження часу госпіталізації, а також обумовлює необхідність призначення інших лікарських засобів для лікування основного захворювання та усунення наслідків неправильно обраного антибіотика. Все це збільшує вартість лікування, а якщо врахувати кількість таких хворих, то відповідно значно підвищує витрати держави на охорону здоров'я.

Проведення порівняльного аналізу споживання лікарських засобів і зіставлення цих результатів з даними про ефективність і ступінь їхньої важливості при лікуванні захворювань дозволяє оцінити, чи є лікарська терапія раціональною, виявити проблеми в області використання лікарських препаратів, а також визначити шляхи усунення цих проблем.

Метою даного дослідження є оцінка споживання цефалоспоринових антибіотиків на підставі аналізу амбулаторного споживання досліджуваних лікарських засобів протягом 2006-2008 років по всій території України.

Матеріали та методи

Матеріалами дослідження є дані аналітичної системи дослідження фармацевтичного ринку "Фармстандарт" компанії "МОРІОН" за обсягом споживання цефалоспоринових антибіотиків у натуральних та грошових одиницях за три роки: 2006, 2007, 2008. Для оцінки споживання лікарських засобів застосовано АТС/DDD-методологію та VEN-аналіз.

Завдання дослідження включали:

- аналіз асортименту українського ринку цефалоспоринових антибіотиків;
- проведення формального VEN-аналізу препаратів даної групи;

Л.В.Яковлєва — доктор фармац. наук, професор, завідувачка кафедри фармакоекономіки, завідувачка Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

О.В.Матвєєва — канд. мед. наук, начальник управління післяреєстраційного моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів Державного фармакологічного центру МОЗ України (м. Київ)

Таблиця 1

Структура українського ринку антибіотиків цефалоспоринового ряду

Міжнародна непатентована назва	Кількість препаратів		
	усього на ринку	з них імпортних	з них вітчизняних
I покоління			
Цефазолін	20	12	8
Цефалексин	8	5	3
Цефадроксил	3	2	1
II покоління			
Цефуроксим	19	13	6
III покоління			
Цефотаксим	17	10	7
Цефтриаксон	25	18	7
Цефоперазон	6	2	4
Цефтазидим	11	7	4
Цефіксим	6	5	1
Цефподоксим	2	1	1
Цефтибутен	1	1	-
IV покоління			
Цефепім	9	8	1
Цефпіром	1	—	1
УСЬОГО	128	84	44

Таблиця 2

Формальний VEN-аналіз: наявності досліджуваних лікарських засобів у нормативних документах

Міжнародна непатентована назва	Наявність у Національному переліку основних ЛЗ і ВМП	Основні лікарські засоби Зразковий перелік ВООЗ (15-е видання
Цефтриаксон	V	V
Цефазолін	V	V
Цефотаксим	N	N
Цефалексин	N	N
Цефуроксим	N	N
Цефадроксил	N	N
Цефоперазон	N	N
Цефтазидим	V	V
Цефіксим	V	V
Цефподоксим	N	N
Цефтибутен	N	N
Цефепім	N	N
Цефпіром	N	N
Цефтобіпрол	N	N

- визначення рівня доведеної ефективності і проведення порівняльного аналізу наявності цефалоспоринів у Формулярних довідниках України, Великобританії та Російській Федерації;
- аналіз споживання цефалоспоринів за 2006, 2007, 2008 роки в трьох видах одиниць: у натуральному та грошовому виразі і в DDDs/1000 жителів України/день.

Результати та їх обговорення

Проведений аналіз фармацевтичного ринку антибіотиків групи цефалоспоринів свідчить, що в усьому світі є п'ять поколінь антибіотиків досліджуваної групи. На фармацевтичному ринку України представлені тільки чотири покоління цефалоспоринів.

До препаратів першого покоління відносяться 3 міжнародні непатентовані назви (МНН): "Цефазолін", "Цефалексин", "Цефадроксил". До препаратів другого покоління — "Цефуроксим". До препаратів третього покоління відносяться 7 МНН: "Цефотаксим", "Цефтриаксон", "Цефоперазон", "Цефтазидим", "Цефіксим", "Цефподоксим", "Цефтибутен". Четверте покоління препаратів представлене 2 МНН — "Цефепім" і "Цефпіром" [4, 5].

На основі 13 субстанцій на фармацевтичному ринку України у пропозиціях є 128 торгових найменувань лікарських препаратів. З них 44 вітчизняного і 84 імпортного виробництва. Препарати цефалоспоринів представлені у табл. 1.

Огляд фармацевтичного ринку показав, що лікарські засоби групи цефалоспоринів представлені переважно імпортними препаратами. Кількість пропозицій останніх на ринку перевищує пропозиції вітчизняних компаній-виробників у два рази. Найбільшу кількість пропозицій має лікарський препарат, що відноситься до третього покоління, цефтриаксон — 25 пропозицій, з них 18 імпортних і 7 вітчизняних фармацевтичних компаній.

Наступним завданням дослідження було проведення формаль-

Таблиця 3

Результати порівняльного аналізу переліків міжнародних непатентованих назв цефалоспоринів у Формулярних довідниках України, Великобританії та Російської Федерації

МНН	Наявність у Національному формулярі України	Наявність у Британському Національному формулярі	Наявність у формулярі Російської Федерації (рівень доказовості)
Цефтриаксон	+	+	+ А
Цефазолін	+	—	+ А
Цефотаксим	+	+	+ А
Цефалексин	+	+	—
Цефуроксим	+	+	+ А
Цефадроксил	+	—	—
Цефоперазон	+	—	+ А
Цефтазидим	+	+	+ А
Цефіксим	+	+	—
Цефподоксим	+	+	—
Цефтибутен	+	—	—
Цефепім	+	—	+ А
Цефпіром	—	—	—
Цефрадин	—	+	—

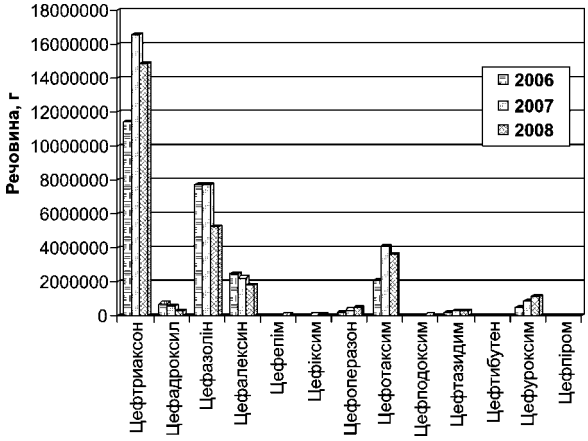


Рис. 1. Діаграма споживання цефалоспоринів у натуральних одиницях

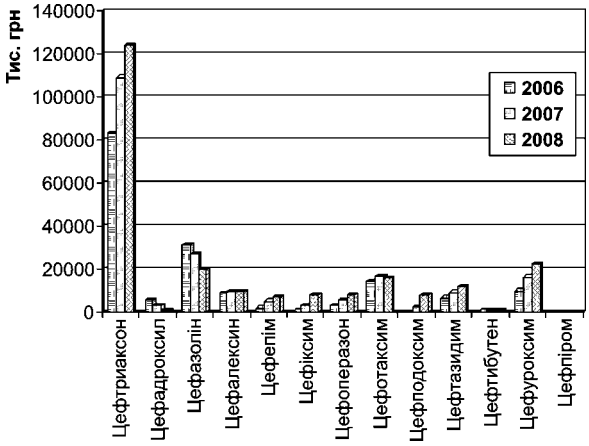


Рис. 2. Діаграма споживання цефалоспоринів у грошових одиницях

ного VEN-аналізу на підставі Національного переліку основних лікарських засобів і виробів медичного призначення, затвердженого Постановою КМУ від 25 березня 2009 р. №333 "Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення", і зразкового переліку ВООЗ "Основні лікарські засоби" (15-й перелік, березень 2007 р.) (табл. 2).

У результаті аналізу встановлено, що переважно цефалоспорини третього покоління на основі трьох МНН (цефтриаксон, цефтазидим, цефіксим) присутні у всіх нормативних документах і відповідно є життєво необхідними препаратами. Пріоритет у виборі завжди повинен віддаватися на користь цих лікарських препаратів.

Результати порівняльного аналізу наявності досліджуваних препаратів у Державному формулярі лікарських засобів України, у Британському національному формулярі та у Довіднику лікарських засобів Формулярного комітету РФ, представлені в табл. 3, показали, що тільки чотири МНН цефалоспоринів включені у Формуляри всіх трьох країн і мають найвищий рівень доведеної ефективності — рівень "А". З них три МНН відносяться до третього покоління цефалоспоринових антибіотиків (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим) і тільки один препарат (цефуроксим) є представником другого покоління досліджуваної групи препаратів. Це свідчить про високу доведену ефективність зазначених лікарських препаратів і їх широке застосування в міжнародній медичній практиці.

На наступному етапі для всіх досліджуваних препаратів, представлених на ринку України, був розрахований обсяг споживання у натуральному та грошовому виразі (рис. 1, 2) та в DDDs/1000 жителів України/день (табл. 4), що дозволило простежити і порівняти динаміку споживання цефалоспоринів за зазначений період.

Таблиця 4

Аналіз споживання антибіотиків групи цефалоспоринів в Україні в DDDs/1000 жителів /день за 2006-2008 рр.

Назва препарату	Рік	DDD, г	DDDs/1000 /день
Цефтриаксон	2006	2	0,33
	2007		0,48
	2008		0,44
Цефадроксил	2006	2	0,017
	2007		0,016
	2008		0,0086
Цефазолін	2006	3	0,149
	2007		0,15
	2008		0,10
Цефалексин	2006	2	0,07
	2007		0,066
	2008		0,054
Цефепім	2006	2	0,001
	2007		0,002
	2008		0,0027
Цефіксим	2006	0,4	0,005
	2007		0,012
	2008		0,02
Цефоперазон	2006	4	0,003
	2007		0,005
	2008		0,007
Цефотаксим	2006	4	0,03
	2007		0,059
	2008		0,053
Цефподоксим	2006	0,4	0,00013
	2007		0,003
	2008		0,01
Цефтазидим	2006	4	0,003
	2007		0,004
	2008		0,005
Цефтибутен	2006	0,4	0,0012
	2007		0,0014
	2008		0,0011
Цефуроксим	2006	3	0,01
	2007		0,017
	2008		0,023
Цефпіром	2006	4	0,0000035
	2007		0,000021
	2008		0,000042

У результаті проведеного аналізу були отримані наступні дані:

- найбільші обсяги споживання характерні для препаратів цефтриаксон, цефазолін, цефуроксим, цефотаксим, цефалексин. Таким чином, переважно препарати третього й першого покоління займають провідні позиції у використанні;
- динаміка споживання препаратів: цефепім, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим, цефтазидим, цефуроксим, цефпіром залишається позитивною за весь період проведеного дослідження, тобто зростає;
- споживання препаратів цефотаксим і цефтибутен у 2007 р. відносно 2006 р. збільшується, а в 2008 р. споживання цих ЛЗ зменшується по всіх трьох показниках;
- споживання препарату цефадроксил знижується за весь період дослідження за всіма показниками. Показники споживання цефалексину також зменшуються в натуральних одиницях і в DDDs/1000 мешканців/день як в 2007, так і в 2008 році. Цефадроксил і цефалексин відносяться до препаратів першого покоління. Зниження попиту на дані ЛП пов'язане з появою нових цефалоспоринів, що володіють широким спектром антибактеріальної дії, мають сприятливий профіль безпеки, а також менший ступінь розвитку антибіотикорезистентності. Ці якості й визначають найбільшу ефективність препаратів останніх поколінь у порівнянні з препаратами першого покоління [6, 8];
- споживання цефтриаксону в 2007 р. збільшується, а в 2008 р. спостерігається зниження споживання в натуральних одиницях і в DDDs/1000 жителів/день, при цьому в грошових одиницях відзначається їхнє збільшення, що пов'язано з ростом ціни на препарати в 2008 р., а також нестабільною економічною ситуацією. Незважаючи на це, цефтриаксон залишається абсолютним лідером за обсягом споживання як у натураль-

них, так і в грошових одиницях. Це пов'язано з тим, що цефтриаксон перевершує всі інші цефалоспорини для парентерального введення по тривалості періоду напіввиведення (8,5 год у дорослих і 5-18 год у дітей) і за ступенем проникнення в органи і тканини. До переваг препарату відноситься й подвійний шлях екскреції, що спричиняє необхідність корекції дози тільки при одночасній нирковій і печінковій недостатності, а також практично повна біодоступність при внутрішньом'язовому введенні [5]. Широкий спектр антимікробної активності, бактерицидна дія, вигідні фармакокінетичні властивості, сприятливий профіль побічних реакцій і добра переносимість спричиняють зручність і безпеку застосування цефтриаксону по широкому колу показань.

ВИСНОВКИ

Ретроспективний аналіз споживання цефалоспоринових антибіотиків протягом трьох років дозволив встановити, що найбільш споживаними препаратами є ті, що відносяться до третього покоління — цефтриаксон і цефотаксим, до першого — цефазолін і цефалексин, до другого — цефуроксим. При цьому ці лікарські засоби включені до Національного формуляру України та на основі даних Довідника лікарських засобів Формулярного комітету РФ мають найвищий рівень доведеної ефективності, крім цефалексину. До категорії життєво необхідних відносяться два препарати — цефтриаксон і цефазолін. Таким чином, протягом останніх трьох років в Україні використовуються препарати з високим рівнем доведеної ефективності. Але цих даних недостатньо, щоб судити про якість лікувального процесу. Для цього необхідно аналізувати адекватність призначених лікарських препаратів, дози та сумісність. Надалі передбачається порівняти аналіз споживання цефалоспоринових антибіотиків з розвитком побічних реакцій, пов'язаних з їх застосуванням, що так само дозволить зробити висновки про раціональність терапії, а також порівняти обсяг застосування цих антибіотиків в Україні з використанням їх у країнах Європи.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Введение в исследование потребления лекарственных средств [Электронный ресурс] / [Авт. перевода Ф.Снегирёв] //Еженедельник "Аптека". — 2004. — № 435 (14). — Режим доступа к журн.: http://www.apteka.ua/online/20503/*
2. *Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). — М.: Ньюдиамед, 2004. — 404 с.*
3. *Кармалита Е.Е., Юрьев К.Л. //Укр. мед. часопис. — 2008. — №1 (63). — С. 8-10.*
4. *Компендиум 2007 — Лекарственные препараты: справочник в 2-х т. / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2007. — 2270 с.*
5. *Яковлев В.П., Яковлев С.В., Александрова И.А. и др. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. В.П.Яковлева, С.В.Яковлева. — М.: Литтера, 2003. — 1008 с.*
6. *Яковлев С.В. Современное значение цефалоспоринов при лечении инфекций в стационаре // Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. Социально-значимые заболевания. — 2005. — Т. 13, №10. — С. 10-15.*
7. *Anatomical therapeutic Chemical (ATC) classification index including defined daily doses (DDDs) for plain substances / WHO //Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. — 1999. — P. 23-33.*
8. *British National Formulary BMJ Publishing Group Ltd and Royal Pharmaceutical Society Publishing. — London, 2008. — P. 295.*
9. *Nelson L., Flomenbaum N., Goldfrank L., Hoffman R. Antibiotics, antifungals, and antivirals. — New York: McGraw-Hill, 2006. — P. 847-850.*

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 714-27-15.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 09.02.2010 р.

АНАЛІЗ РИНКУ ПОЛІВІТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ

Л.І.Вишневська, К.О.Хохлова

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

Ключові слова: офтальмологія; комплексні вітаміни; фармацевтичний ринок

Результати проведеного аналізу виявили, що асортимент лікарських препаратів для офтальмології системної дії вкрай обмежений і представлений 3 препаратами закордонного і 1 препаратом вітчизняного виробництва. Визначений рівень доступності комплексних вітамінів для профілактики офтальмопатологій за допомогою розрахунку коефіцієнта адекватоспроможності, який показав, що препарат "Оптикс" (виробництва "Київський вітамінний завод", Україна), таблетки з економічної точки зору є більш доступним для населення України, ніж закордонні аналоги. Визначена відсутність офтальмологічних фітотерапевтичних засобів на фармацевтичному ринку України, тому напрямок по розробці вітчизняних якісних і доступних препаратів рослинного походження для профілактики і лікування офтальмологічних захворювань є актуальним.

Надлишкова сонячна радіація, надмірний контакт з комп'ютером, хронічні нервові стреси, їжа, що провокує гіперглікемію, несприятливий стан екологічного середовища призводять до епідемії захворювань очей, серед яких лідирують катаракта, глаукома, діабетична ретинопатія, дегенерація макули. Для лікування різноманітних захворювань очей, при яких спостерігається зниження гостроти зору, пропонуються хірургічні та консервативні методи, у тому числі вітамінотерапія [1, 3, 5, 7, 8, 9].

Нашим завданням було проведення моніторингу лікарських препаратів на ринку України, які застосовуються для комплексного лікування і профілактики в офтальмології. та аналіз їх цін. Об'єктом дослідження були пропозиції виробників і постачальників фармацевтичної продукції, наявні в прайс-листах спеціалізованого періодичного видання "Щотижневик Аптека" за 2008 рік та перші 9 місяців 2009 року.

Методи дослідження

У ході роботи були використані методи маркетингових досліджень: кабінетні дослідження, а також загальнонаукові та аналітико-прогностичні методи. Аналіз асортименту здійснено на підставі матеріалів Державного реєстру ЛЗ України.

Результати та їх обговорення

На початок 2008 р. в Україні зареєстровано 4 полівітамінних препарати для використання в офтальмології в різних формах випуску та різного фасування двох фірм-виробників з двох країн світу (табл.). Дані лікарські засоби згідно з класифікаційною системою АТС входять до групи А11 — вітаміни. Проведений аналіз цін оптових постачальників показав, що серед зареєстрованих препаратів на ринок надходить лише 58,3% пропозицій [2].

Нами був розрахований коефіцієнт ліквідності C_{liq} ціни, який відображає ступінь розвитку конкуренції на конкретному сегменті ринку в певний час і характеризує доступність лікарських засобів для широких верств населення [4, 6].

Коефіцієнт ліквідності ціни розраховується за формулою:

$$C_{liq} = ((Ц_{max} - Ц_{min}) / Ц_{min}),$$

де: C_{liq} — коефіцієнт ліквідності ціни;
$Ц_{max}$ — ціна максимальна;
$Ц_{min}$ — ціна мінімальна.

Розраховані значення C_{liq} свідчать про те, що найбільшу ліквідність мають ціни на препарат "Мультимакс візіон", Unipharm, США у формі таблеток, покритих оболонкою №30 і №60, а найменша ліквідність спостерігається у ціни на препарат "Вітрум форайз", Unipharm, США у формі таблеток, покритих оболонкою №30 і №60. За даними аналізу, для всіх препаратів спостерігалося значне підвищення C_{liq} у четвертому кварталі 2008 р. та у першому кварталі 2009 р., а у період з грудня 2008 р. по березень 2009 р. 28,6% позицій мали C_{liq} більше 1 (рис. 1).

Наступним етапом нашої роботи було дослідження основних факторів, які впливають на динаміку цін і C_{liq}. За досліджува-

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

Таблиця

Полівітамінні препарати для профілактики і комплексного лікування, зареєстровані в Україні

Назва	Форма випуску	Номер	Виробник, країна
Оптикс	табл. п/плівк. обол. контейнер	60*	КВЗ, Україна
	табл. п/плівк. обол. блістер	10*, 30, 60*	
Мультимакс візіон	табл. п/о	30, 60, 90*	Unipharm, США
Вітрум форайз	табл. п/о	30, 60	Unipharm, США
Вітрум форайз форте	табл. п/о фл.	30, 60	Unipharm, США
	табл. п/о блістер	10*	

Примітка: * — пропозиції препаратів від оптових постачальників на ринку відсутні.

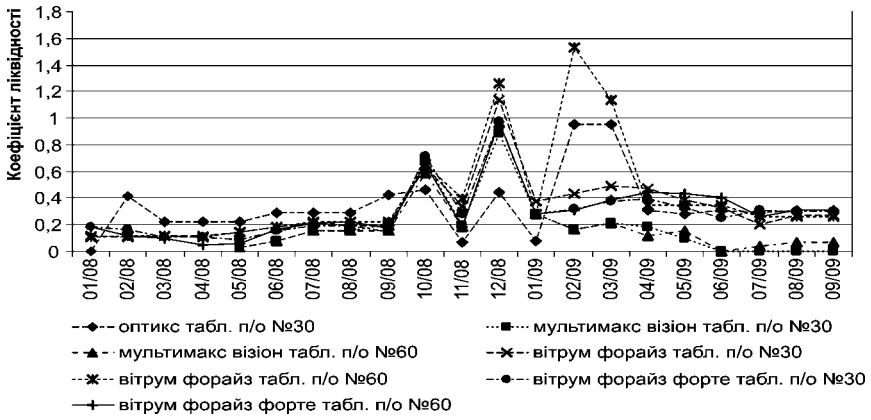


Рис. 1. Динаміка змін коефіцієнта ліквідності на полівітамінні препарати для очей

ний період (2008 рік — перші 9 місяців 2009 року) спостерігалося значне підвищення цін, які для препарату виробництва КВЗ "Оптикс" у формі таблеток зросли у 3 рази (від 15,55 грн до 47,1 грн). Ціни на препарати імпортного виробництва зросли на 37,89-62,36%. Однією з основних причин підвищення цін на лікарські засоби став ріст курсу долара США, який розпочався у жовтні 2008 року. Даний скачок відразу відобразився на цінах препаратів. Відповідно з ростом курсу долара США з листопада 2008 року ціни на препарати "Мультимакс візіон", Unipharm, США, таблетки підвищились на 74,7-85,2%, а для препаратів "Вітрум форайз" та "Вітрум форайз форте" Unipharm, США, таблетки — на 69-86,5% і досягли максимуму у січні 2009 року. Для препарату "Оптикс", виробництва КВЗ, Україна, таблетки максимальне значення ціни спостерігалося у квітні 2009 року, а з жовтня 2008 року він подорожчав більше, ніж у 2 рази (рис. 2).

Наступним етапом дослідження став розрахунок коефіцієнта платоспроможності населення, який характеризує динаміку співвідношення ціни конкретного препарату і платоспроможності споживача [4, 6].

$$C_{a.s.} = (P_{сер.} / W_{a.w.}) \cdot 100\%,$$

де: $C_{a.s.}$ — коефіцієнт адекватоспроможності;

$P_{сер.}$ — середня ціна препарату за визначений період, грн;

$W_{a.w.}$ — середня заробітна плата за визначений період, грн.

Формула показує, що низький показник $C_{a.s.}$ забезпечує доступ-

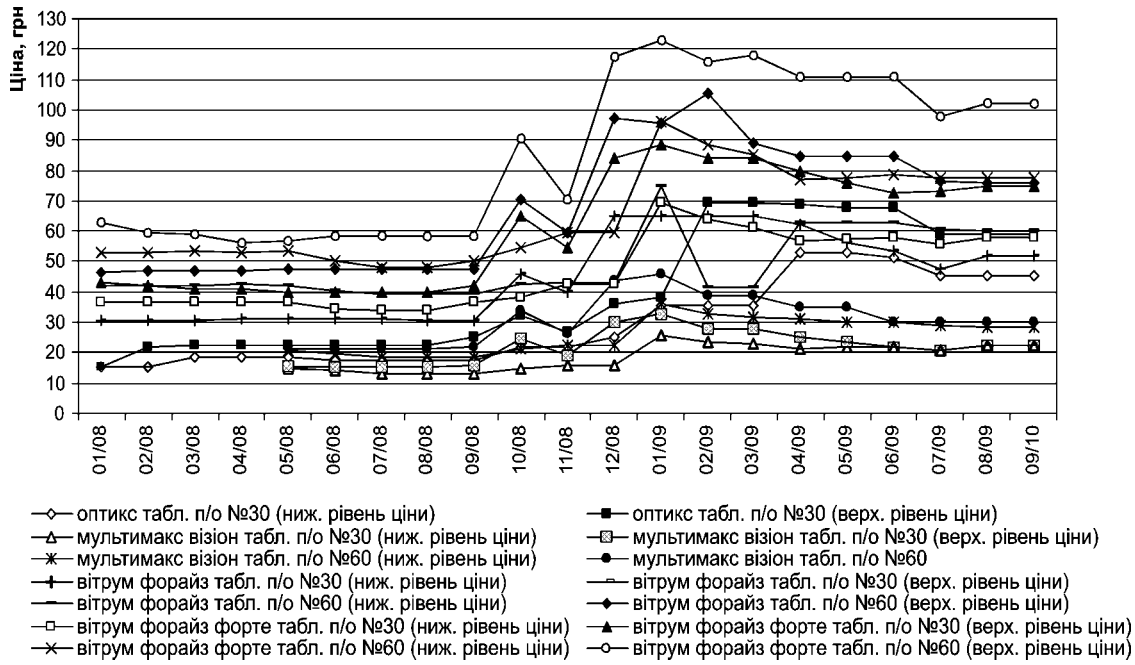


Рис. 2. Динаміка оптових цін комбінованих вітамінів для очей (нижній та верхній рівень ціни)

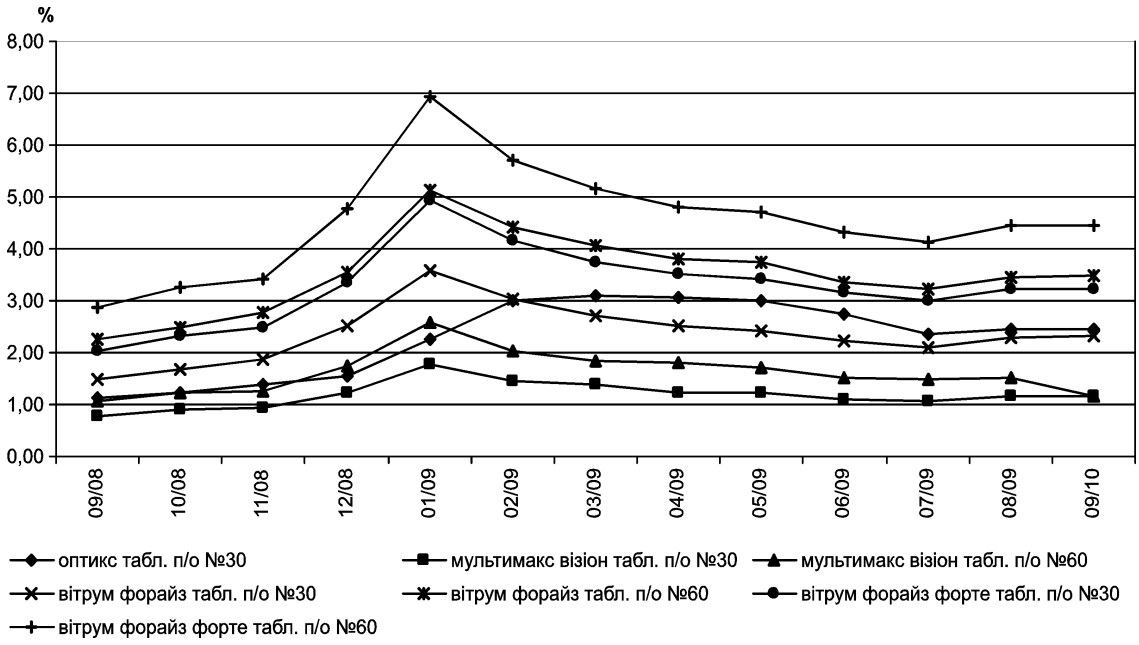


Рис. 3. Коефіцієнт адекватоспроможності на комбіновані вітаміни для очей в Україні

ність препарату і гарантує продаж в умовах низького платоспроможного попиту населення. Максимальні значення $C_{a.s.}$ для препаратів закордонного виробництва спостерігаються у січні 2009 року. Для препарату "Вітрум форайз форте", Unipharm, США, таблетки №60 $C_{a.s.}$ досягає значення 6,95% і характеризує його низьку доступність для населення України. Для вітчизняного препарату "Оптикс", КВЗ, Україна, таблетки максимальне значення $C_{a.s.}$ спостерігалося у березні 2009 року (3,10%), тобто він є більш доступним для населення України, ніж імпортні препарати. Препарат "Мультимакс візіон", Unipharm, США, таблетки характеризується найнижчими показниками $C_{a.s.}$, але пропозиції даного препарату не є постійними на ринку (починають надходити на ринок України у травні 2008 року) та надходять від 1-2 оптових фірм. Високі значення $C_{a.s.}$, які спостерігались на всі досліджувані препарати з жовтня 2008 до вересня 2009 року, свідчать, що рівень росту цін на препарати перевищував ріст заробітної плати за даний період (рис. 3).

Проведене дослідження показало, що асортимент лікарських препаратів для внутрішнього застосування для лікування і профілактики офтальмологічних захворювань вкрай обмежений; лікарські засоби на основі рослинних компонентів вітчизняного виробництва відсутні. Так, лише препарати "Вітрум форайз форте" та "Мультимакс візіон" виробництва Unipharm, США у формі таблеток містять у своєму складі рослинний компонент, а саме екстракт чорниці. Слід зазначити, що в Україні існує велика сировинна база чорниці, тому є актуальним напрямок по розробці вітчизняних якісних і доступних препаратів рослинного походження.

ВИСНОВКИ

1. Проведений аналіз виявив, що на українському фармацевтичному ринку асортимент комбінованих вітамінів для застосування в офтальмології вкрай обмежений і представлений 3 препаратами закордонного і 1 препаратом вітчизняного виробництва.

2. Проведені дослідження динаміки цін та визначений C_{liq} на лікарські засоби за 2008 рік та перші 3 квартали 2009 року виявили безпосередній вплив курсу долара США на ціни оптових постачальників.

3. Проведене дослідження $C_{a.s}$ визначеної групи лікарських засобів виявило, що препарат вітчизняного виробництва "Оптикс", КВЗ, Україна, таблетки з економічної точки зору є більш доступним для населення України, ніж закордонні аналоги.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бездетко П.А., Щадных М.А.//Провизор. — 2007. — №19. — С. 28-30.*
2. *Компендиум 2007 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.— К.: МОРИОН, 2007. — 2270 с.*
3. *Маслова Н.Ф., Крамаренко Е.А., Нестеренко Т.А. и др. //Фармаком. — 2007. — №2. — С. 83-85.*

4. *Немченко А.С., Жирова И.В. //Провізор. — 2004. — №17. — С. 14-17.*
5. *Петруни О.М. //Провізор. — 2008. — №19. — С. 26-27.*
6. *Подколзина М.В., Немченко А.С. //Провизор. — 2000. — №6. — С. 20-22.*
7. *Berendschot T. //Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2000. — Vol. 41, №11. — P. 3322-3326.*
8. *Brown G.S. //Trans. Am. Ophthalmol. Soc. — 1999. — Vol. 97. — P. 473-511.*
9. *Shibuya K., Scheele S., Boerma T. //Bull. of the World Health Organization. — 2005. — Vol. 83. — P. 722.*

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (57) 758-67-61.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 09.02.2010 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **ніцерголін** (Периферичні вазодилятатори. Код АТС С04А Е02)

Хворій Ф. (64 роки) з діагнозом: цукровий діабет II типу, середньої тяжкості, некомпенсований, дисциркуляторна енцефалопатія було призначено препарат, який містить ніцерголін (внутрішньовенно крапельно по 4 мг 1 раз на добу). На тлі введення препарату, який містить ніцерголін, у хворої виникли запаморочення, головний біль, слабкість. Одночасно хвора приймала берлітіон, бетасерк. Препарат, який містить ніцерголін, було відмінено, для корекції стану призначено церукал, димедрол. У минулому спостерігалась подібна реакція при застосуванні тренталу

Інформація надійшла від Запорізького регіонального відділення ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України.

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕФРАКЦІЇ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ ТА КОЛАГЕНУ ЯК ПОКАЗНИКІВ ХОНДРОМОДУЛЮЮЧОЇ ДІЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ АМІНОЦУКРІВ — ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ ТА ФЛАВОНОЇДУ КВЕРЦЕТИНУ У ЩУРІВ З ПОСТТРАВМАТИЧНИМ ОСТЕОАРТРИТОМ

К.О.Зупанець, Н.В.Дєдух, С.Б.Попов, І.А.Отрішко*

Національний фармацевтичний університет
ДУ "Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України*

Ключові слова: глюкозаміну гідрохлорид; N-ацетилглюкозамін; кверцетин; рефракція ГАГ; рефракція колагену; хондромодулююча дія

На моделі посттравматичного остеоартриту у щурів досліджено хондромодулюючу дію композиції на основі глюкозаміну гідрохлориду, N-ацетилглюкозаміну та кверцетину у порівняльному аспекті з її активними монокомпонентами — сумішшю аміноцукрів та кверцетином. У результаті проведених експериментальних досліджень відмічено достовірне підвищення показників рефракції ГАГ та колагену на різних ділянках суглобового хряща на фоні прийому досліджуваної композиції, що свідчить про підсилення їх ендогенного синтезу, тим самим забезпечуючи активацію регенераторних процесів та сприяючи реалізації хондропротекції. Відмічено фармакодинамічний синергізм компонентів у складі композиції на даній експериментальній моделі. Експериментально підтверджена протизапальна та хондромодулююча активність композиції на основі глюкозаміну гідрохлориду, N-ацетилглюкозаміну та кверцетину створює передумови для її подальшого вивчення у якості протизапального та хондромодулюючого засобу для використання у комплексній терапії пацієнтів з запально-деструктивним суглобовим синдромом.

Остеоартрит (ОА) — одне з поширених захворювань суглобів, проблема лікування якого залишається і дотепер повністю невирішеною [4].

Одними із ефективних складових патогенетичного лікування ОА, підтверджених вагомою доказовою базою, є застосування повільно діючих симптомомодифікуючих препаратів (хондропротекторів). Найбільш застосовуваними із даної групи є препарати на основі аміноцукрів глюкозаміну та хондроїтин сульфату. Не принижуючи безумовних переваг даних активних складових, втім слід зазначити, що за певних клінічних умов, зокрема при наявності вираженого запального синдрому, монотерапія даними засобами є неефективною. Тому досить часто терапія хондропротекторами за необхідності доповнюється, як правило, протизапальними засобами із групи НПЗП. Проте ризик розвитку проявів токсикодинаміки НПЗП, особливо у пацієнтів із групи ризику, досить високий (гастротоксичність, хондротоксичність та ін.). То ж на сьогодні актуальними є дослідження з метою пошуку та вивчення ефективних та безпечних поєднань засобів хондропротекторної дії з активними субстанціями, здатними потенціювати їх протизапальні властивості та, на відміну від більшості НПЗП, мати кращу переносимість та бути доступними хворим [7, 9, 10, 11, 14, 15].

Нами в серії проведених раніше досліджень обгрунтована доцільність комбінованого застосування аміноцукрів глюкозаміну — N-ацетилглюкозаміну та глюкозаміну гідрохлориду з флавоноїдом кверцетином. Показана протизапальна фармакодинамічна синергічність даного поєднання, а саме, вплив на різні ланки реалізації запальної реакції — ліпооксигеназний та циклооксигеназний шляхи метаболізму арахідонової кислоти [3, 5].

Метою даного дослідження стало експериментальне вивчення хондромодулюючої дії композиції на основі суміші аміноцукрів — глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну з кверцетином шляхом вивчення показників рефрак-

К.О.Зупанець — магістр клінічної фармації, здобувач кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Н.В.Дєдух — доктор біол. наук, професор, завідувачка лабораторії морфології сполучної тканини ДУ "Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України (м. Харків)

Таблиця 1

Рефракція глікозаміногліканів (nm) по території суглобового хряща щурів, які отримували досліджувану композицію, у порівнянні з кверцетином та сумішшю аміноцукрів (n=40)

Досліджуваний об'єкт	Показники рефракції (M±m)	
	поблизу дефекту	на віддаленні від дефекту
Інтактний контроль	по території хряща — 26,9±2,4	
Контрольна патологія	10,2±1,3 p<0,001	14,3±1,7 p<0,001
Композиція	22,7±2,4 p>0,05 p_1<0,001 p_2<0,01 p_3<0,05	28,4±2,3 p>0,05 p_1<0,001 p_2<0,001 p_3<0,01
Суміш аміноцукрів	15,1±1,4 p<0,001 p_1<0,05	8,9±1,4 p<0,05 p_1>0,05
Кверцетин	12,1±1,5 p<0,001 p_1>0,05	15,9±1,9 p<0,01 p_1>0,05

Примітки:
1) p — достовірність відмінностей відносно тварин групи інтактного контролю;
2) p_1 — достовірність відмінностей відносно тварин групи контрольної патології;
3) p_2 — достовірність відмінностей відносно тварин, які отримували кверцетин;
4) p_3 — достовірність відмінностей відносно тварин, які отримували суміш аміноцукрів.

ції ГАГ та колагену як маркерних показників реалізації регенераторних процесів у суглобі.

Матеріали та методи

Дослідження хондромодулюючої дії композиції на основі суміші аміноцукрів — глюкозаміну гідрохлориду, N-ацетилглюкозаміну та флавоноїду кверцетину проводили на моделі посттравматичного остеоартриту на 40 білих щурах-самцях віком 3 місяці масою 180-220 г [1, 2].

Тваринам під загальним наркозом (аміназин — 10 мг/кг, кетамін — 50 мг/кг) в асептичних умовах робили розріз шкіри, заднім доступом відкривали головку стегнової кістки та за допомогою зубного бору (діаметром 0,8 мм) виконували кістково-хрящовий дефект на глибину 1 мм. Рану пошарово ушивали (м'які тканини кетгутом, шкіру — шовком).

Через 1 добу після проведення операції тваринам починали введення досліджуваних об'єктів. Препарати вводили внутрішньошлунково спеціальним зондом впродовж 30 діб.

Оперованих тварин розділили на наступні групи: 1 група — контрольні (неліковані) тварини одержували розчинник (фізіологічний розчин) у еквівалентній кількості, як і дослідні тварини; 2 група — тварини, що одержували досліджувану композицію у дозі 81,85 мг/кг; 3 група — тварини, що одержували суміш аміноцукрів в дозі 61,39 мг/кг; 4 група — тварини, що одержували кверцетин у дозі 20,46 мг/кг.

Експерименти були виконані відповідно до правил "Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних і інших наукових цілях" [13].

Евтаназію щурів здійснювали шляхом передозування ефіру.

При дослідженні матриксу суглобового хряща враховували орієнтаційну упорядкованість і топографію розташування основних макромолекул матриксу суглобового хряща (ГАГ і колагену) при дослідженні результатів гістохімічних реакцій у поляризованому світлі з використанням мікроскопу "Polmy-A" [8]. Стан ГАГ оцінювали шляхом аналізу наявності або відсутності метахромазії, а також її яскравості. Враховували наявність і вираженість рефракції (подвійного променепереломлення): для ГАГ — за гістохімічною реакцією з толуїдиновим синім (при pH 2,5) [16] та для колагену — з пікросиріусом червоним [12].

Одержані результати оброблялись методами варіаційної статистики з використанням крите-

Таблиця 2

Рефракція колагену (nm) по території суглобового хряща щурів, які отримували досліджувану композицію, у порівнянні з кверцетином та сумішшю аміноцукрів (n=40)

Досліджуваний об'єкт	Показники рефракції (M±m)	
	поблизу дефекту	на віддаленні від дефекту
Інтактний контроль	по території хряща — 36,7±2,4	
Контрольна патологія	19,5±2,4 p<0,001	22,3±2,1 p<0,001
Композиція	28,7±2,1 p<0,05 p_1<0,05 p_2<0,01 p_3>0,05	37,5±2,6 p>0,05 p_1<0,001 p_2<0,01 p_3<0,05
Суміш аміноцукрів	24,6±1,7 p<0,001 p_1>0,05	28,4±1,9 p<0,05 p_1<0,05
Кверцетин	20,3±1,8 p<0,001 p_1>0,05	25,6±2,2 p<0,01 p_1>0,05

Примітки:
1) p — достовірність відмінностей відносно тварин групи інтактного контролю;
2) p_1 — достовірність відмінностей відносно тварин групи контрольної патології;
3) p_2 — достовірність відмінностей відносно тварин, які отримували кверцетин;
4) p_3 — достовірність відмінностей відносно тварин, які отримували суміш аміноцукрів.

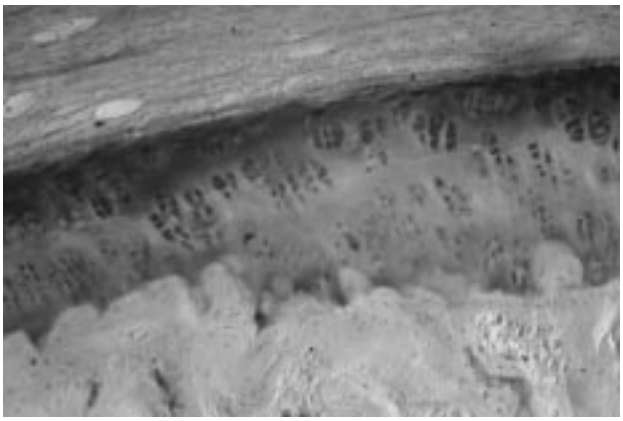


Рис. 1. Нерівномірність метахромазії ГАГ у суглобовому хрящі на віддаленні від дефекту. Світлова мікроскопія. Толуїдиновий синій (pH — 2,5). 30-а доба. Контрольна патологія. Polmy-A. Зб. 280.

ріїв Фішера-Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм [6].

Результати та їх обговорення

Аналізуючи показники нелікованих тварин з контрольною патологією, ми відмітили досить низькі значення рефракції ГАГ, особливо поблизу дефекту. Так, відносно тварин із групи інтактного контролю рефракція ГАГ була меншою у 2,64 рази (табл. 1). Рефракція колагену також була знижена у тварин з контрольною патологією у 1,88 рази при порівнянні з інтактним контролем (табл. 2). Це свідчить про досить вагомі деструктивні зміни, що спостерігались на різних ділянках суглоба щурів при відсутності лікування на 30 добу.

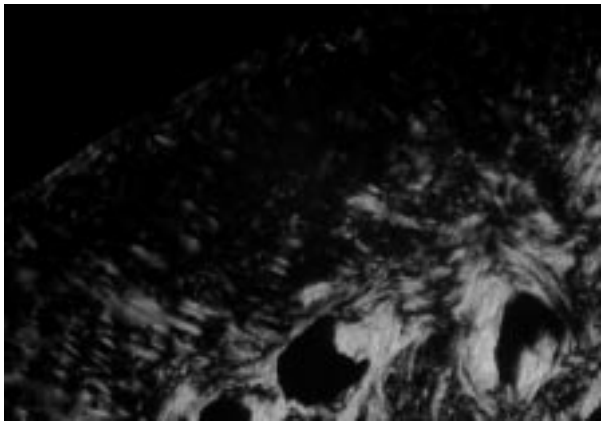


Рис. 2. Нерівномірність рефракції колагену у хрящі, який кальцифікується, та у некальцифікованому суглобовому хрящі. Поляризоване світло. Пікросиріус червоний. 30-а доба. Контрольна патологія. Polmy-A. Зб. 280

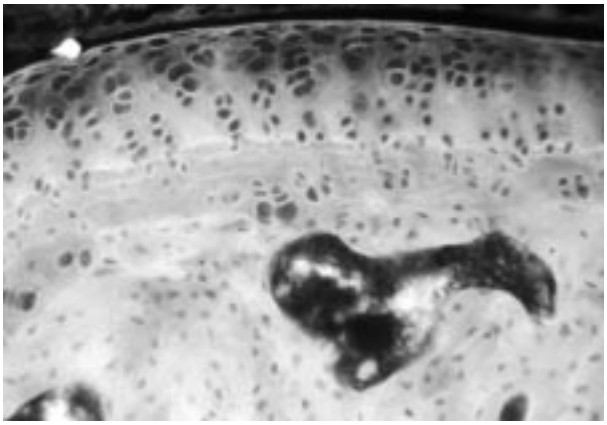


Рис. 3. Яскрава метахромазія ГАГ у поверхневій зоні суглобового хряща на відстані від дефекту. Крупні яскраво забарвлені хондроцити. Толуїдиновий синій (pH — 2,5). 30-а доба. Композиція. Зб. 280.

Метахромазія ГАГ була виражено нерівномірною у тварин з контрольною патологією, практично не визначалася у поверхневій зоні (рис. 1). Рефракція ГАГ була значною лише у територіальному матриксі хондроцитів проміжної та глибокої зон.

Порушення рефракції колагену у контрольних тварин спостерігалося не тільки поблизу ділянки травматичного ушкодження, але і на відстані від дефекту (рис. 2). Рефракція колагену не визначалася у поверхневій зоні і виявлялася у вигляді локальних ділянок у глибоких відділах суглобового хряща.

Таким чином, при моделюванні повношарового дефекту суглобового покриття у головці стегнової кістки щурів не зафіксовано повної регенерації суглобового хряща. Загоєння дефекту відбувалося за рахунок формування незрілої грануляційної тканини та осередків колагеноволокнистої тканини в його поверхневих ділянках.

Застосування досліджуваних об'єктів чинило різного ступеня виразності хондромодулюючий вплив на досліджувані показники.

Так, аналіз показників рефракції ГАГ та колагену на різних ділянках суглобів щурів, лікованих досліджуваною композицією, свідчить про найбільш суттєвий лікувальний ефект даного експериментального об'єкту в порівнянні з іншими. Метахромазія та рефракція ГАГ у хрящі поблизу дефекту та на віддаленні від нього не мала достовірних відмінностей в порівнянні з інтактними щурами. Лише показники рефракції колагену поблизу дефекту достовірно відрізнялися від інтактного контролю на кінець експерименту. За показниками рефракції ГАГ досліджувана композиція достовірно відрізнялася від показників тварин з контрольною патологією та тварин, що отримували референс-об'єкти — суміш аміноцук-

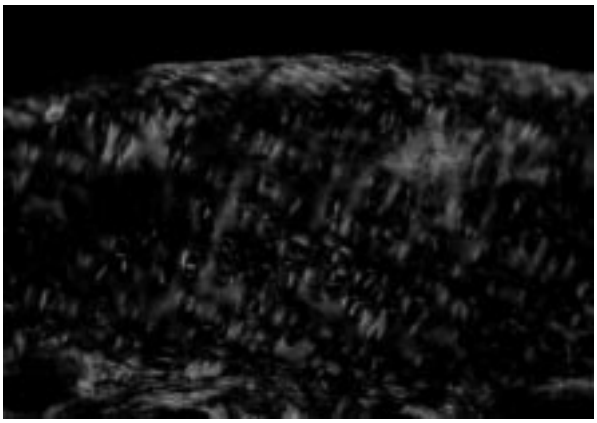


Рис. 4. Рефракція колагену у суглобовому покритті на відстані від ділянки дефекту. Поляризоване світло. Пікросиріус червоний. 30-а доба. Композиція. Зб. 280.

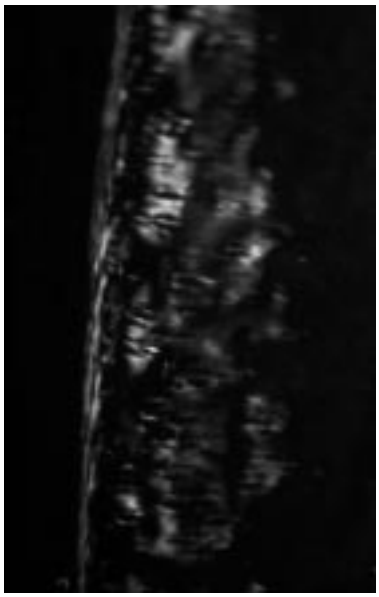


Рис. 5. Нерівномірна рефракція ГАГ у матриксі суглобового хряща. Толуїдиновий синій (pH — 2,5). 30-а доба. Суміш аміноцукрів. Polmy-A. Зб. 280.

рів та кверцетин. Аналогічна динаміка спостерігалася і з показниками рефракції колагену, окрім відсутності достовірних відмінностей стосовно показників рефракції колагену поблизу зони дефекту відносно тварин, лікованих сумішшю аміноцукрів.

При поляризаційно-мікроскопічному дослідженні тварин, лікованих досліджуваною композицією, зниження рефракції ГАГ та колагену зберігалися тільки навколо ділянки дефекту. На віддаленні від дефекту метахромазія ГАГ по території суглобового покриття була яскравою (рис. 3). Виражена рефракція спостерігалася у територіальному матриксі клітин проміжної та глибокої зон суглобового хряща.

Рефракція колагену у тварин цієї ж експериментальної групи була знижена тільки у ділянках, що прилягають до дефекту; на віддаленні від дефекту відмінностей у топографії рефракції колагену та її показників у даної групи та інтактного контролю не встановлено. Високою була рефракція колагену і в поверхневій зоні (рис. 4). В інтертериторіальному матриксі вона виявлялась навколо поодиноких хондроцитів та їх груп.

Середні значення рефракції ГАГ поблизу дефекту та на віддаленні від нього у тварин, лікованих сумішшю аміноцукрів, залишалися нижчими (в 1,8 та 1,4 рази відповідно) за показники інтактних тварин. На ділянках поблизу дефекту дані показники достовірно відрізнялися від показників тварин з контрольною патологією та не мали достовірних відмінностей на ділянках, віддалених від зони дефекту. У випадку аналізу рефракції колагену показники щурів, лікованих сумішшю аміноцукрів, достовірно відрізнялися від показників тварин із групи інтактного контролю, контрольної патології на віддаленні від зони дефекту та не мали достовірних відмінностей поблизу нього.

Навколо дефекту метахромазія ГАГ була слабкою, а рефракція — низькою. Зміна топографії метахроматичного забарвлення ГАГ спостерігалася і на віддаленні від дефекту (рис. 5).

На віддаленні від дефекту топографія виявлення рефракції колагену у суглобовому хрящі тварин, лікованих сумішшю аміноцукрів, не відрізнялася від інтактного контролю (рис. 6).

Показники щурів, яким вводили кверцетин, поступалися іншим дослідним об'єктам як у випадку аналізу рефракції ГАГ, так і колагену. Показники рефракції ГАГ та колагену у хрящі навколо дефекту та на віддаленні від нього залишалися достовірно зниженими в порівнянні з інтактним контролем. Також не мали достовірних відмінностей стосовно тварин з контрольною патологією.

Метахромазія і рефракція ГАГ, а також рефракція колагену були нерівномірними на ділянках хряща тварин, лікованих кверцетином, місцями (особливо поблизу

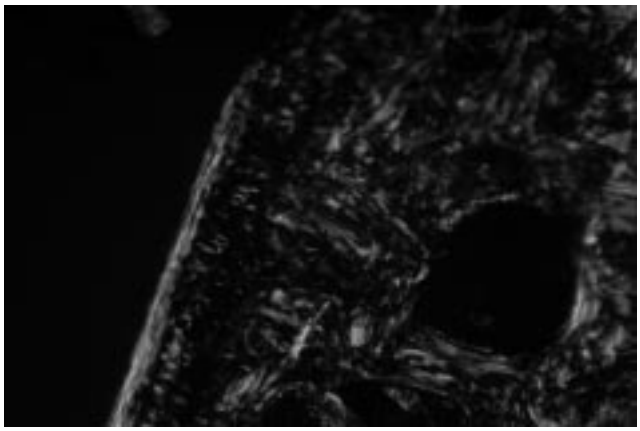


Рис. 6. Висока рефракція колагену у поверхневій зоні суглобового хряща на віддаленні від дефекту. Поляризаційна мікроскопія. Пікросиріус червоний. 30-а доба. Суміш аміноцукрів. Зб. 280.

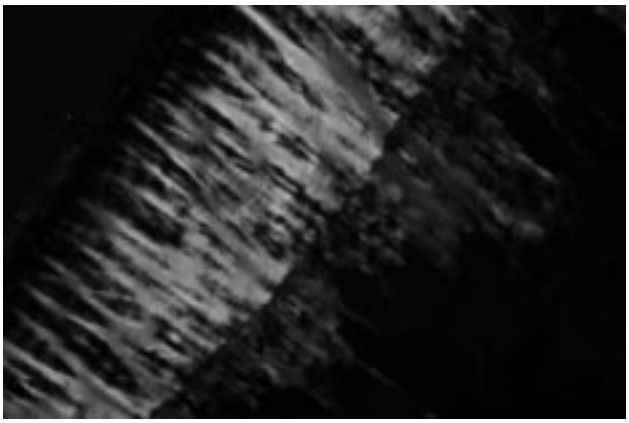


Рис. 7. Відсутність метахромазії у поверхневій зоні суглобового хряща. Поляризаційна мікроскопія. Толуїдиновий синій (pH — 2,5). 30-а доба. Кверцетин. Зб. 280.

дефекту) були відсутні. Значне зниження рефракції відбувалося у поверхневій зоні (рис. 7).

Узагальнюючи дані про макромолекулярну організацію матриксу суглобового хряща та орієнтаційну упорядкованість ГАГ і колагену, можна стверджувати, що лікувально-профілактичне застосування композиції на основі суміші аміноцукрів та кверцетину сприяє активації синтезу ГАГ і колагену, стимуляції репаративних процесів у суглобовому хрящі.

Така активність підтверджена високими показниками рефракції ГАГ і колагену, що свідчить про стимулюючий вплив досліджуваної композиції на синтез ГАГ і колагену, які відіграють головну роль у реалізації процесів репарації.

Фармакодинамічний синергізм композиції при лікуванні посттравматичного остеоартриту забезпечує її комплексна дія, обумовлена наявністю антиексудативного, антипроліферативного, хондропротекторного ефектів, а також пов'язана із потенціюючим впливом кверцетину на протизапальні властивості аміноцукрів та їх здатністю стимулювати процеси репаративної регенерації.

ВИСНОВКИ

1. Експериментально встановлено стимулюючий вплив досліджуваної композиції на синтез ГАГ і колагену, які відіграють головну роль у реалізації регенераторних процесів у суглобі.

2. Відмічено ефект фармакодинамічного синергізму компонентів у складі композиції при лікуванні посттравматичного остеоартриту у щурів.

3. У реалізації хондропротекторної дії композиції головна роль належить суміші аміноцукрів, протизапальної дії — кверцетину.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. А.В.Стефанова. — К.: Авиценна, 2002. — 528 с.*
2. *Зупанец И.А., Корж Н.А., Дедух Н.В. и др. Методические рекомендации по экспериментальному исследованию и клиническому изучению противоартрозных (хондромодулирующих) лекарственных средств. — К., 1999. — 56 с.*
3. *Зупанець І.А., Попов С.Б., Усенко В.Ф., Отрішко І.А. //Клінічна фармація. — 2009. — Т. 13, №4. — С. 50-53.*
4. *Остеоартроз: консервативная терапия: Монография / Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.*
5. *Попов С.Б., Шебеко С.К., Зупанець К.О. та ін. Модифікація фармакологічних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів аміноцукром глюкозаміну гідрохлоридом: Метод. рекоменд. — Х., 2007. — 24 с.*
6. *Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. — 3-е изд. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 312 с.*
7. *Туляков В.О., Зупанець К.О., Шебеко С.К. //Фармакол. та лікарська токсикол. — 2009. — №2 (9). — С. 3-8.*
8. *Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих / Пер. с англ. — 1980. — 220 с.*
9. *Ader P., Wessmann A., Wolffram S. et al. //Free Radic. Biol. Med. — 2000. — Vol. 28. — P. 1056-1067.*
10. *Chi Y.S., Jong H.G., Son K.H. et al. //Biochemistry and Pharmacol. — 2001. — №62. — P. 1185-1191.*
11. *Chi-Yu Y., Su-Lan H., Kuo-Ching W. et al. //J. of Food and Drug Analysis. — 2005. — Vol. 13. — P. 244-250.*
12. *Constantine V.S., Mowry R.W. //J. Invest. Derm. — 1968. — №50. — P. 419-423.*
13. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. — Strasbourg, 1986. — 52 p.*

14. Galisteo M., Garcia-Saura M.F., Jimenez R. et al. //Molecular And Cellular Biochemistry. — 2004. — Vol. 259 (1-2). — P. 91-99.

15. Graf B.A., Ameho C., Dolnikowski G.G. //J. of Nutrition. — 2006. — Vol. 136. — P. 39-44.

16. Romhanyi G. //Acta Histochem. — 1963. — Bd.15. — S. 210-233.

Адреса для листування: 61057, м. Харків,
вул. Пушкінська, 27. Тел. (57) 706-30-72.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 09.02.2010 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **комплекс екстрактів лікарських рослин** (корінь алтею, кору дуба, траву кульбаби) (Комплексний гомеопатичний препарат. Код АТС R05X)

Дитині (1 рік) з діагнозом: ГРВІ було призначено препарат, який містить комплекс екстрактів лікарських рослин (перорально по 5 крапель 3 рази на добу). Через 6 годин від початку лікування препаратом, який містить комплекс екстрактів лікарських рослин, у дитини з'явилися висипання по всьому тілі, відчуття свербежу, неспокій. Препарат, який містить комплекс екстрактів лікарських рослин, було відмінено, для корекції стану призначено супрастин. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків. В анамнезі у дитини прояви харчової алергії.

Інформація надійшла від регіонального відділення м. Києва ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України

АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ КОНЦЕНТРАТУ БІОФЛАВОНОЇДІВ "ЕНОАНТ" ПРИ АЛКОГОЛЬНОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ

А.А.Бабанін, Г.М.Захарова, Т.В.Семенова, Є.Н.Нестеров, О.І.Коняєва, В.Б.Каліберденко, О.Л.Малєв

Кримський державний медичний університет ім. С.І.Георгієвського

Ключові слова: алкогольні ушкодження печінки; морфологія тканини печінки; концентрат біофлавоноїдів "Еноант"; антиоксидантні властивості біофлавоноїдів

В останні роки в Україні значно зросла кількість захворювань печінки. Так, наприклад, захворюваність на хронічний гепатит зросла більш ніж на 76%. Особливе місце займають алкогольні ураження печінки. Алкоголь викликає всілякі форми уражень: від алкогольної жирової інфільтрації до алкогольного цирозу печінки. Успіхи гепатології змусили переглянути та уточнити багато питань етіології та патогенезу хвороб печінки, а також підходи до їхнього лікування. Представлені результати морфологічних методів дослідження стану клітин печінки після алкогольного впливу та їхнього наступного відновлення концентратом біофлавоноїдів "Еноант". Була використана модель алкогольного ураження печінки у щурів. Характер і ступінь алкогольних ушкоджень печінки вивчався морфологічно, включаючи електронну та світлову мікроскопію. В експериментальних дослідженнях також був вивчений стан процесів вільнорадикального окиснення в тканинах печінки і показана гепатопротекторна дія флавоноїдів винограду. Отримані результати свідчать про підвищення репаративної функції тканини печінки.

У теперішній час, за даними ВООЗ, відзначається зростання кількості захворювань печінки. Одним з етіологічних факторів, що викликають ці захворювання, є алкоголь. Залежно від дози і тривалості його вживання виникають різні форми ушкодження — від алкогольної жирової інфільтрації до алкогольного цирозу [1, 4, 6, 7]. В основі ушкодження печінки алкоголем лежить активація вільнорадикальних процесів, що викликають дистрофічні та альтеративні зміни [8, 9, 10].

Лікарські засоби, застосовувані в комплексній терапії цих захворювань, нараховують більше 1000 найменувань. Серед них виділяють препарати, які підвищують стійкість печінки до дії патогенних факторів та відновлюють її функціональну активність [5, 11]. Досить перспективними для клінічної гепатології є речовини рослинного походження, зокрема, концентрат поліфенолів винограду "Еноант". Мономерні поліфеноли винограду мають виражену антиоксидантну активність. У концентраті "Еноант" вони представлені в основному флавоноїдами. Їхній терапевтичний ефект обумовлений здатністю зв'язувати вільні радикали, стимулювати синтез білків і макроергів, що полегшує перебіг біохімічних реакцій.

Оцінка гепатопротекторної ефективності та експериментальне обгрунтування застосування концентрату біофлавоноїдів "Еноант" для лікування захворювань печінки є досить актуальним завданням.

Матеріали та методи

У роботі використана модель алкогольного ураження печінки у щурів. Характер і ступінь алкогольних ушкоджень печінки вивчався морфологічно, включаючи електронну та світлову мікроскопію.

Досліди проводилися на 60 нелінійних білих щурах (середня маса 200-230 г), розділених на 3 серії по 20 тварин у кожній. 1-ша серія — інтактні тварини (контроль). Тваринам 2-ї серії протягом 90 днів уводили в шлунок 40% етанол з розрахунку 0,016 мл 40%-ного етанолу на 1 г маси тіла [2]. Тваринам 3-ої серії після 90-денної алкогольної інтоксикації через зонд уводили протягом 21 дня концентрат біофлавоноїдів "Еноант" у дозі 0,25 мл на кілограм маси [3].

Результати та їх обговорення

У результаті морфологічного дослідження методом світлової мікроскопії були виявлені характерні ознаки алкогольних ушкоджень:

- дисциркуляторні (гіперемія синусоїдів і центральних венул);

А.А.Бабанін — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри судової медицини з основами права, ректор Кримського державного медичного університету ім. С.І.Георгієвського (м. Сімферополь)

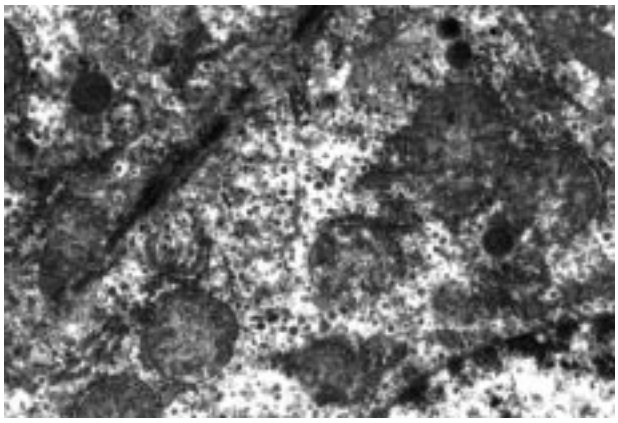


Рис. 1. Мітохондрії округлої форми з набряклим і проясненим матриксом, осередки деструкції кріст і зовнішньої мембрани мітохондрій. Електронна мікрофотографія. Зб. х 50000.

- альтеративні у вигляді токсичного ураження ядер, жирової та гідропічної дистрофії гепатоцитів;
- мононуклеарні інфільтрати портальних трактів і перипортальної області.

При електронній мікроскопії гепатоцитів, ендотеліоцитів і зірчастих ретикулоендотеліоцитів у тварин, що одержували протягом 90 діб етанол, відзначався ряд дистрофічних змін.

Ядерна мембрана гепатоцитів мала осередки розпушення і інвагінації, внаслідок чого її контури втратили чіткість. Місцями ядерна мембрана була зруйнована. Хроматин конденсований нерівномірно і розосереджений у вигляді фрагментів по всій площі ядра. Перинуклеарний простір у значній мірі збільшений. Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулуму розширені і мають вигляд електронно-прозорих вакуолей. Мітохондрії гепатоцитів мали набряк і округлу форму з електронно-прозорим матриксом. Визначалися осередки деструкції зовнішньої мембрани мітохондрій і їх кріст (рис. 1). Кількість рибосом на мембранах гранулярної ендоплазматичної мережі була значно зменшена в порівнянні з контрольною групою.

У більшій частині гепатоцитів спостерігалося різко виражене розпушення цитозолю за рахунок зникнення гранул глікогену і внутрішньоклітинного набряку, що супроводжувалося вираженим зниженням електронно-оптичної щільності цитоплазми (рис. 2). При цьому в цитоплазмі відзначалося багато прозорих вакуолей.

Цитоплазма ендотеліоцитів була електронно-прозорою, часто зустрічалися ліпідні включення. Ядра ендотеліоцитів набували подовженої форми із глибокими інвагінаціями ядерної мембрани. Спостерігався каріорексис.

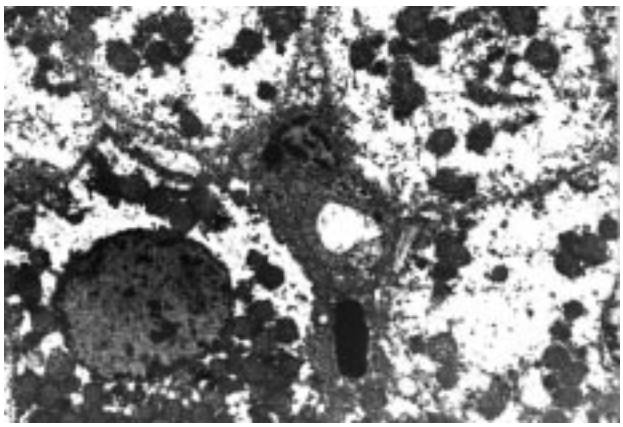


Рис. 2. Розпушення цитозолю в цитоплазмі гепатоцитів. Перинуклеарний набряк. Електронна мікрофотографія. Зб. х 2000.

Цитоплазматична мембрана, звернена в просвіт синусоїду, була частково зруйнована й розпушена. У просвіті синусоїдів виявлялися деструктивно змінені фрагменти клітинних мембран і безструктурна субстанція нерівномірної електронної щільності. Спостерігалося різке набрякання мітохондрій, деякі мітохондрії мали зруйновані мембрани і крісти. Цитоплазматичні відростки ендотеліоцитів практично не містили мікропіноцитозних вакуолей.

У цитоплазмі зірчастих ретикулоендотеліоцитів були дистрофічні зміни органел. Мітохондрії набухали, їх матрикс ставав електронно-прозорим, кількість кріст зменшувалася.

Ендоплазматичний ретикулум мав вигляд прозорих вакуолей. Пластинчастий цитоплазматичний комплекс Гольджи був помірно зменшений. На електронограмах у дослідах цієї серії відзначалося різко виражене повнокрів'я синусоїдів, сладж еритроцитів, розширення внутрішньоацинарних жовчних канальців і проток. Для вивчення лікувального впливу концентрату біофлавоноїдів "Еноант" після 90-денної алкогольної інтоксикації на тлі повної алкогольної депривації піддослідним тваринам вводили концентрат протягом 21 доби (3 серія). У даній серії дослідів було встановлено, що трабекулярна структура тканини печінки була збережена. Синусоїди місцями розширені лише в одиничних препаратах, границі синусоїдів були чіткими, явища гіперемії були відсутні. Дисциркуляторні зміни полягали тільки в повнокрів'ї міжчасткових вен, але не синусоїдів. Вакуолізація гепатоцитів зустрічалася вкрай рідко.

Альтеративні зміни в більшості мікропрепаратів були відсутні. Дистрофічні зміни обмежувалися окремими осередками вакуолізації. Переважали гепатоцити з великими ядрами і дрібнозернистим хроматином.

Навколо великих портальних трактів зустрічалися двоядерні ге-

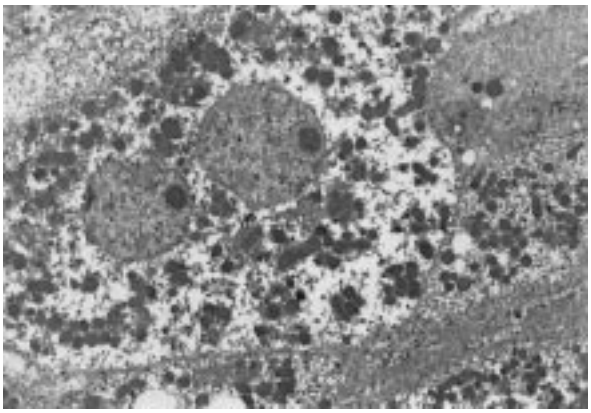


Рис. 3. Двоядерний гепатоцит. Електронна мікрофотографія. Зб. х 2000.

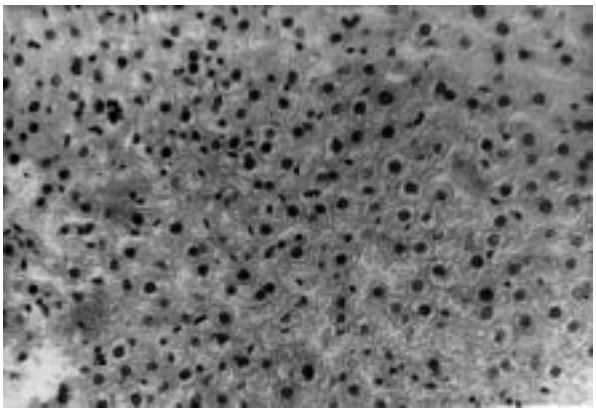


Рис. 4. Гістіолімфоцитарна реакція синусоїдів печінки. Фарбування гематоксилін-еозином. Зб. х 200. [об. 20, ок. 10]

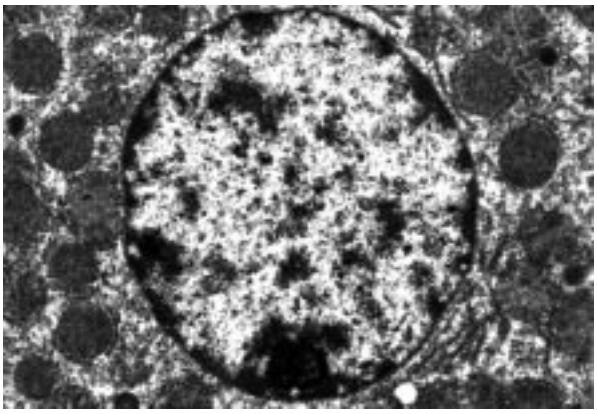


Рис. 5. Ядро гепатоциту. Електронна мікрофотографія. Зб. х 4000.

патоцити, що свідчить про зростання регенераторної потенції печінки (рис. 3). Було багато гепатоцитів з гіперхромними ядрами та гомогенною світлою еозинофільною цитоплазмою (без ознак гідропічної дистрофії).

Спостерігалася жвава гістіолімфоцитарна реакція в портальних трактах та добре виражена проліферація синусоїдальних клітин (рис. 4).

На ультраструктурному рівні стан клітинних органел не відрізнявся від контролю: ядра гепатоцитів були округлої форми, розташовувалися в центрі або ексцентрично. Зовнішня і внутрішня мембрани ядер спостерігались чітко. Хроматин був рівномірно розподілений у нуклеоплазмі. Мітохондрії мали типову будову, крісти були щільно впаковані. Цистерни гранулярної ендоплазматичної мережі були незначно розширені (рис. 5).

У цитоплазмі гепатоцитів утримувалося багато пов'язаних з мембранами і вільних рибосом. Субмікроскопічна організація ендотеліоцитів не відрізнялася від норми. У зірчастих макрофагах відзначалася активація внутрішньоклітинних метаболічних процесів. Це проявлялося в помірному розширенні цистерн гранулярного ендоплазматичного ретикулуму і гіпертрофії комплексу Гольджі.

ВИСНОВКИ

1. Ентеральне використання концентрату біофлавоноїдів "Еноант" безпосередньо після припинення алкоголізації зменшує ушкодження від алкогольного впливу.

2. Після застосування концентрату "Еноант" спостерігалося повне відновлення трабекулярної структури печінки. Навколо великих портальних трактів у деяких випадках з'являлися двоядерні гепатоцити, а також гепатоцити з гіперхромними ядрами та гомогенною світлою еозинофільною цитоплазмою без ознак гідропічної дистрофії. Це свідчить про зростання репаративної здатності тканини печінки.

3. Позитивний вплив концентрату біофлавоноїдів "Еноант" пояснюється антиоксидантними властивостями біофлавоноїдів, їхньою здатністю стимулювати репаративні процеси клітинних органел, зменшувати перекисне окиснення ліпідів та активувати їх синтез і підвищувати систему антиоксидантного захисту гепатоцитів. Все це дозволяє віднести концентрат біофлавоноїдів "Еноант" до високоактивних гепатопротекторів і становить практичний інтерес до його використання на всіх етапах лікування хворих з різними ураженнями печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Калинин А.В. //Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — №4. — С. 8-14.*
2. *Кононяченко В.А., Фролов В.А., Дворников В.Е., Могилевский В.М. //Кардиол. — 1983. — №7. — С. 102-103.*
3. *Мешков В.В., Богданов Н.Н., Богданов А.Н. //Вестник физиотерапии и курортол. — 2002. — №2. — С. 30-33.*
4. *Харченко Н.В., Радонежская Е.В. //Сучасна гастроентерол. АМНУ. — 2004. — №4 (18). — С. 5-12.*
5. *Чекман І.С. //Фітотерапія в Україні. — 2000. — №2. — С. 3-5.*
6. *Abittan Ch., Lieber Ch.S. //Clin. Perspect. Gastroenterol. — 1999. — Sept.-Oct. — P. 257-263.*
7. *Batey R.G., Wang J. //Front Biosci. — 2002. — №7. — P. 1662-1675.*
8. *Bautista A.P. //Front Biosci. — 2002. — №7. — P. 117-125.*
9. *Crabb D.W. //Keio J. Med. — 1999. — Vol. 48. — P. 184-188.*
10. *Jaeschke H. //J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — №15. — P. 718-724.*
11. *Hsu D.Z., Liu M.Y. //Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 32, №1. — P. 227-231.*

Адреса для листування: 95006, м. Сімферополь,
бульв. Леніна, 5/7. Тел. (097) 219-40-98.
Кримський державний медичний університет
ім. С.І.Георгієвського

Надійшла до редакції 01.06.2009 р.

ВПЛИВ ДЕЯКИХ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ВЛАСТИВОСТІ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ БЕНЗАЛКОНІЮ ХЛОРИДУ

М.О.Ляпунов, О.В.Пуртов, Н.С.Нікітіна, Т.В.Дєєва, О.В.Дунай*

ДП "Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції"
ТОВ "Універсальне агентство "ПРО-ФАРМА"*

Ключові слова: бензалконію хлорид; динатрію едетат; феноксіетанол; бактерицидна дія; подразнювальна дія; поверхневий натяг

Методом бактерицидної кінетики встановлено, що бактерицидна дія водних розчинів бензалконію хлориду (БХ) на P. aeruginosa ATCC 9027 посилюється із збільшенням концентрації БХ від 0,01% до 0,05% і далі до 0,1% залишається на постійному рівні. Динатрію едетат (ДНЕ) і феноксіетанол (ФЕ) посилюють бактерицидну дію БХ відносно P. aeruginosa ATCC 9027, що дозволяє знизити у декілька разів концентрацію БХ. Поверхневий натяг водних розчинів БХ різко підвищується зі зменшенням його вмісту нижче критичної концентрації міцелоутворення (ККМ), що дорівнює 0,15%. Показано, що динатрію едетат і феноксіетанол знижують ККМ БХ і поверхневий натяг водних розчинів БХ в області низьких концентрацій, які мають значення для препаратів антисептичної дії. При зменшенні концентрації БХ до 0,05% і 0,02% та комбінуванні з ДНЕ і ФЕ при pH (6,5±0,1) в дослідах на кроликах (одноразове нанесення) та щурах (тривале застосування) не виявлено подразнювальної дії при нашкірному застосуванні та введенні у піхву тварин 0,05% розчину БХ, а також введенні в уретру тварин 0,02% розчину БХ.

Бензалконію хлорид (БХ) є катіонною поверхнево-активною речовиною (ПАР), яка володіє антисептичною дією [11, 12]. БХ застосовують як лікарську речовину в різних концентраціях [12]. Розчини БХ в концентраціях від 0,01% до 0,1% використовують для очищення шкіри, слизових оболонок і ран. Більш розбавлені розчини (до 0,005%) придатні для промивання глибоких ран. Розчини з концентрацією БХ від 0,002% до 0,05% застосовують для зрошувань піхви. Водні розчини з концентрацією від 0,005% до 0,02% можуть бути використані для промивання сечового міхура та уретри, а від 0,0025% до 0,005% — для тривалого промивання сечового міхура.

Недоліками БХ є [11, 12]:

- низька ефективність антибактеріальної дії відносно грамнегативних бактерій, зокрема Pseudomonas aeruginosa;
- подразнювальна дія в концентраціях понад 0,1%;
- низька поверхнева активність при концентраціях нижче 0,1%.

Метою цієї роботи було дослідження впливу деяких біофармацевтичних факторів на властивості водних розчинів БХ: бактерицидну дію відносно P. aeruginosa, поверхневий натяг та місцевоподразнювальну дію при нашкірному застосуванні, а також введенні у піхву та уретру кроликів і щурів.

Матеріали та методи

Як основний об'єкт досліджень використовували бензалконію хлорид виробництва фірми "Fef Chemicals A/S" (Данія), зареєстрований в Україні як лікарський засіб (р. №UA/6863/01/01) [5, 10].

Як допоміжні речовини використовували: феноксіетанол (далі — ФЕ) [10] (фірма "Schulke & Mayr GmbH", Німеччина); динатрію едетат (трилон Б) (далі — ДНЕ) [3] (фірма "Sigma-Aldrich / Fluka", Швейцарія); натрію гідроксид [2] (фірма "Merck", Німеччина); воду очищену [3].

В експерименті використовували водні розчини зазначених речовин, які виготовляли вагоо б'ємним способом. БХ, ФЕ і ДНЕ для приготування розчинів брали в перерахунку на 100% безводну речовину. pH розчинів визначали потенціометрично за допомогою pH-метра "Metrohm 827 lab" (Швейцарія) зі скляним електродом за ГФУ (2.2.3) [1]. Крім того, як об'єкти досліджень використовували розроблені нами препарати "Віротек Інтим", розчин для зовнішнього застосування 0,02% (р. № UA/9773/01/01)

М.О.Ляпунов — доктор фармац. наук, професор, завідувач лабораторії м'яких і рідких лікарських засобів та аерозолів ДП "Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції" (м. Харків)

О.В.Пуртов — заступник директора з розробки, реєстрації та виробництва лікарських засобів ТОВ "Універсальне агентство "ПРО-ФАРМА" (м. Київ)

і "Віротек Клінік", розчин для зовнішнього застосування 0,05% (р. № UA/9773/01/02).

Ефективність бактерицидної дії визначали в дослідах in vitro методом бактерицидної кінетики [8] відносно еталонного штаму Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027. По 10 мл кожного досліджуваного розчину вносили в окремий стерильний скляний флакон і інокулювали суспензією монокультури тест-мікроорганізму, забезпечуючи мікробне навантаження від 10^6 до 10^7 КУО (колонієутворюючих одиниць) в 1 мл препарату. У контрольному досліді здійснювали інокуляцію 10 мл фосфатного буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном pH 7,0. Інокульовані зразки ретельно перемішували, забезпечуючи рівномірний розподіл мікроорганізмів. Безпосередньо після інокуляції через певні відрізки часу після неї готували серійні десятиразові розведення інокульованих зразків і проводили визначення числа життєздатних клітин мікроорганізмів в 1 мл кожного зразка шляхом посіву двошаровим агаровим методом на 2 чашки Петрі з соєво-казеїновим агаром.

Посіви інкубували в термостаті протягом 24-48 годин при температурі від 33°С до 35°С. Після закінчення інкубації підраховували число колоній, що виросли на поживному середовищі, вибираючи для підрахунку чашки, що відповідали такому розведенню розчину, для якого число колоній на одній чашці не перевищувало 300. Для визначення числа КУО в 1 мл розчину обчислювали середнє арифметичне значення для двох чашок, що відповідало одному розведенню, і помножували на коефіцієнт розведення. Ступінь виразності бактерицидної дії досліджуваних розчинів оцінювали за інтенсивністю зменшення числа життєздатних клітин бактерій в інокульованих зразках.

Поверхневий натяг на межі рідина/повітря (σ) вимірювали методом найбільшого тиску пухирця на приладі П.О.Ребіндера [9] при температурі (25±0,1)°С. ККМ визначали по зламу на графіках залежності поверхневого натягу від концентрації БХ [7].

Подразнювальну дію вивчали при нашкірному, піхвовому і уретральному шляхах введення при одноразовому і тривалому застосуванні [4]. Подразнювальну дію при одноразовому застосуванні вивчали на кроликах породи шиншила обох статей з вихідною масою тіла 2,5-3,0 кг. В експерименті було 4 групи кроликів: 1 — нашкірне нанесення (8 кроликів, 0,1% розчин), 2 — нашкірне нанесення (8 кроликів, 0,05% розчин), 3 — піхвове введення (6 кролиць, 0,05% розчин), 4 — уретральне введення (6 кроликів, 0,02% розчин). Всього в експерименті використано 28 кроликів (11 самців і 17 самок).

При нашкірному застосуванні у першій серії дослідів кроликам за 24 год до нанесення препарату в досліджуваних концентраціях на дорзальній поверхні тіла ножицями вистригали шерсть. Кожний з досліджуваних розчинів наносили 2 кроликам на три ділянки шкіри, четверта — була негативним контролем (інтактний контроль). Препарат наносили на марлеву серветку в дозі 0,5 г з подальшою аплікацією її на шкіру, ділянку інтактного контролю прикривали марлевою серветкою, потім накладали пов'язку. З першої ділянки препарат видаляли через 3 хв, з другої — через 1 год, з третьої — через 4 год і оцінювали реакцію шкіри.

У другій серії дослідів оцінку можливої подразнювальної дії проводили на 6 кроликах для кожного з розчинів при експозиції 24 год. Кроликам за 24 год до нанесення розчинів на дорзальній поверхні тіла ножицями вистригали шерсть. Для аплікації використовували ділянки шкіри, по одній з кожного боку. На одну ділянку наносили розчин, друга ділянка шкіри служила негативним контролем (інтактний контроль). Через 24 год експозиції пов'язку знімали. Кожну дослідну і контрольну ділянку шкіри з чотирьох кутів обводили маркером. Спостереження за станом шкіри проводили через 25 год (через 1 год після зняття пов'язки), 48 год і 72 год після аплікації.

Реакцію шкіри оцінювали в балах за модифікованою шкалою Draize [4], що враховує наявність і виразність еритеми, струпа, набряку і некрозу. Загальний ступінь подразнення розраховували для кожного кролика індивідуально за сумою балів. Індекс прямого подразнення розраховували діленням загальної суми на кількість спостережень. Ступінь подразнювальної дії класифікували за індексом таким чином: 0,0 — відсутність подразнювальної дії; 0,0-0,5 — подразнення, яким можна нехтувати; >0,5-2,0 — помірне подразнення; >2,0-5,0 — середнє подразнення; >5,0-8,0 — сильне подразнення.

Спостереження за станом слизових оболонок піхви і уретри проводили через 25 год, 48 год і 72 год після введення. Реакцію тканин також оцінювали в балах за модифікованою шкалою Draize [4].

Подразнювальну дію при тривалому застосуванні вивчали на нелінійних білих безпородних щурах обох статей з вихідною масою тіла 225-250 г при нашкірному нанесенні в дозі 2,5 мл/кг (самки і самці) протягом 21 доби, при введенні у піхву в дозі 3,0 мл/кг (самки) та уретру в дозі 1,0 мл/кг (самки і самці) протягом 14 діб (1 раз на добу). Контрольним тваринам в еквівалентному об'ємі вводили воду очищену. Тварин щоденно візуально оглядали; після закінчення експерименту було проведено макроскопічне і мікроскопічне дослідження шкіри, піхви або уретри під мікроскопом "Бімам Р-12". Фіксовані в 10% розчині нейтрального формаліну шматочки тканин проводили по спиртах висхідної концентрації і заливали в целоїдин-парафін. Зрізи завтовшки 5-7 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином [6].

Результати та їх обговорення

В експерименті варіювали двома біофармацевтичними факторами: концентрацією БХ та додаванням двох допоміжних речовин ДНЕ і ФЕ. За даними літератури

Таблиця 1

Кінетика бактерицидної дії розчинів по відношенню до Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027

Склад розчину		КУО/мл при експозиції:					
БХ	допоміжні речовини	вихідне навантаження	30 с	5 хв	10 хв	15 хв	30 хв
0,01%	—	$1,18 \cdot 10^7$	$4,25 \cdot 10^5$	$7,50 \cdot 10^3$	$1,88 \cdot 10^3$	$6,10 \cdot 10^2$	$2,40 \cdot 10^2$
0,02%	—	$1,18 \cdot 10^7$	$5,90 \cdot 10^3$	10	10	10	НВ
0,05%	—	$1,18 \cdot 10^7$	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ
0,10%	—	$1,18 \cdot 10^7$	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ
—	ДНЕ 0,5%	$4,10 \cdot 10^6$	$6,40 \cdot 10^2$	$1,00 \cdot 10^2$	$1,40 \cdot 10^2$	$1,20 \cdot 10^2$	$1,60 \cdot 10^2$
—	ФЕ 0,5%	$2,23 \cdot 10^7$	$2,68 \cdot 10^7$	$1,86 \cdot 10^7$	$1,14 \cdot 10^7$	$2,56 \cdot 10^7$	$3,12 \cdot 10^7$
0,01%	ДНЕ 0,5%	$1,18 \cdot 10^7$	$3,36 \cdot 10^3$	НВ	НВ	НВ	НВ
0,01%	ФЕ 0,5%	$1,18 \cdot 10^7$	$3,80 \cdot 10^2$	50	20	НВ	НВ
0,02%	ДНЕ 0,5%	$2,23 \cdot 10^7$	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ
0,01%	ДНЕ 0,5%, ФЕ 0,5%	$1,18 \cdot 10^7$	$3,00 \cdot 10^2$	НВ	НВ	НВ	НВ
0,02%	ДНЕ 0,5%, ФЕ 0,5%	$2,23 \cdot 10^7$	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ
0,05%	ДНЕ 0,5%, ФЕ 0,5%	$2,23 \cdot 10^7$	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ

Примітка: НВ — життєздатні клітини тест-мікроорганізмів не виявлені (менше 10 КУО/мл).

[11, 12], ці фактори можуть впливати на антимікробну активність БХ, зокрема при використанні БХ як антимікробного консерванта.

Як видно з даних табл. 1, із збільшенням концентрації БХ від 0,01% до 0,05% бактерицидна активність відносно P. aeruginosa ATCC 9027 зростає. В 0,01% розчині БХ через 30 хв експозиції ще залишалися життєздатні клітини синьогнійної палички. В 0,02% розчині БХ число життєздатних клітин суттєво зменшилося вже через 5 хв після інокуляції, а через 30 хв життєздатні клітини не виявлялися. Швидку бактерицидну дію проявили 0,05% і 0,10% розчини БХ, в яких вже через 30 с після інокуляції не виявлялися життєздатні клітини синьогнійної палички. Слід відмітити, що виразність бактерицидної дії 0,05% і 0,10% розчинів БХ була ідентичною (табл. 1).

0,5% Розчин ФЕ в експерименті практично не проявив бактерицидної активності по відношенню до синьогнійної палички; число життєздатних клітин тест-мікроорганізму залишалося практично на рівні початкового мікробного навантаження протягом 30 хв (табл. 1). У 0,5% розчині ДНЕ число життєздатних клітин за 5 хв зменшилося в 41000 разів відносно рівня початкового мікробного навантаження, проте надалі до 30 хв суттєво не змінювалося (табл. 1). Отже, вибрані допоміжні речовини не володіють вираженою бактерицидною активністю відносно синьогнійної палички.

При додаванні до 0,01% розчину БХ 0,5% ФЕ або 0,5% ДНЕ бактерицидна дія посилювалася; життєздатні клітини синьогнійної палички не виявлялися відповідно через 15 хв і 5 хв. Таким чином, ДНЕ є більш значущим біофармацевтичним фактором для посилення бактерицидної дії БХ на синьогнійну паличку. Поєднання в розчині 0,02% БХ і 0,5% ДНЕ дозволяє зменшити час контакту з антимікробним агентом, за який відбувається повна загибель тест-мікроорганізму (бактерицидну експозицію) з 30 хв до 30 с (табл. 1).

При поєднанні ДНЕ з ФЕ бактерицидна активність 0,01% розчину БХ посилюється; число життєздатних клітин тест-мікроорганізму через 30 с знижується майже в 100000 разів, а через 5 хв життєздатні клітини синьогнійної палички не виявляються (табл. 1). Таким чином, додавання зазначених допоміжних речовин дозволяє знизити в 2-5 разів концентрацію БХ в розчинах при тій же ефективності бактерицидної дії.

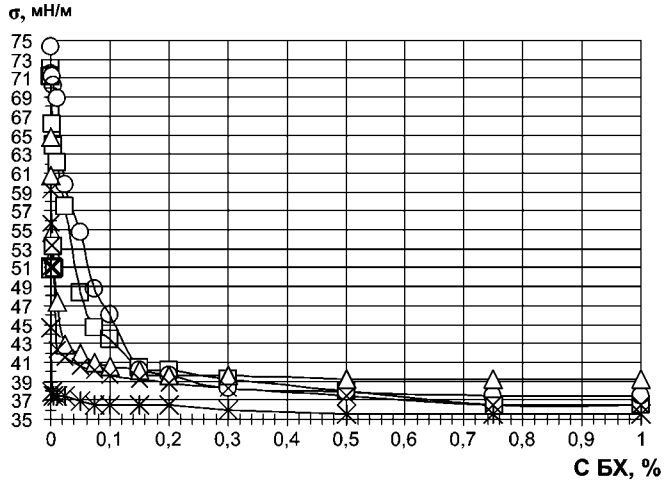
Було досліджено вплив зазначених допоміжних речовин на поверхневий натяг на ККМ в розчинах БХ. На рис. 1 наведені ізотерми поверхневого натягу водних розчинів БХ, а в табл. 2 — коефіцієнти поверхневого натягу (σ) і ККМ. Як видно з даних, наведених на рис. 1 і в табл. 2, додавання натрію гідроксиду до водних розчинів БХ до pH = (7,0±0,1) майже не впливає на поверхневий натяг, а також не змінює величину ККМ БХ. ДНЕ і ФЕ зменшують величини ККМ БХ до 0,025% і 0,01% відповідно. Сумісне введення всіх трьох допоміжних речовин зменшило величину ККМ БХ до 0,0025% (табл. 2). При концентраціях БХ вище 0,15% введення зазначених допоміжних речовин мало вплинуло на коефіцієнти поверхневого натягу. Проте при нижчих концентраціях БХ у присутності допоміжних речовин (у зв'язку зі

Таблиця 2

Поверхневий натяг (σ) і критична концентрація міцелоутворення водних розчинів бензалконію хлориду при 25°С

Допоміжні речовини	Концентрація БХ, %	σ, мН/м	ККМ, %
—	0,15	40,49	0,15
	0,05	48,34	
	0,01	62,02	
Натрію гідроксид до pH = (7,0±0,1)	0,15	40,13	0,15
	0,05	54,72	
	0,01	68,86	
Динатрію едетат (ДНЕ) 0,5%	0,15	40,13	0,025
	0,05	41,95	
	0,01	47,42	
Феноксіетанол (ФЕ) 0,5%	0,15	39,22	0,010
	0,05	40,58	
	0,01	42,41	
Динатрію едетат (ДНЕ) 0,5%, Феноксіетанол (ФЕ) 0,5%, Натрію гідроксид до pH = (7,0±0,1)	0,15	36,48	0,0025
	0,05	36,94	
	0,01	37,39	
	0,0025	37,85	

зменшенням ККМ) поверхневий натяг став набагато меншим. Цей ефект є найбільшим для розчинів, що містять сумісно ДНЕ, ФЕ і натрію гідроксид; поверхневий натяг 0,0025% розчину БХ знизився на 28 мН/м (табл. 2). При цьому поверхневий натяг 0,0025% розчину БХ з добавками допоміжних речовин став нижче на 2,64 мН/м в порівнянні з 0,15% водним розчином, в якому концентрація БХ більше в 60 разів. Таким чином, зазначені допоміжні речовини істотно підвищили поверхневу активність БХ при його низьких концентраціях.



□ – водні розчини БХ;
○ – водні розчини БХ з додаванням натрію гідроксиду до pH = (7,0–0,1);
△ – водні розчини БХ, що містять 0,5 % ДНЕ;
× – водні розчини БХ, що містять 0,5 % ФЕ;
✳ – водні розчини БХ, що містять 0,5 % ДНЕ та 0,5 % ФЕ з додаванням натрію гідроксиду до pH = (7,0–0,1).

Рис. 1. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів БХ (при температурі 25°С), що мають різний склад допоміжних речовин

Наступним недоліком БХ є їх подразнювальна дія. Тому представляло інтерес дослідження подразнюючої дії розчинів з різною концентрацією БХ, що містили 0,5% ФЕ і 0,5% ДНЕ при pH = (6,5±0,1), при відповідних шляхах введення.

При одноразовому застосуванні на шкіру кроликів 0,05% і 0,10% розчинів БХ при експозиції 3 хв, 1 год і 4 год візуально реакція шкіри на подразнення була негативною протягом 14 діб. Якщо експозиція складала 24 год, то через 25 год, 48 год і 72 год після аплікації 0,05% розчину БХ також візуально не було виявлено ніяких відхилень. У разі аплікацій 0,10% розчину БХ через 25 год у одного кролика відмічали незначне почервоніння шкіри у місці аплікації. Через 48 год на місці аплікації у всіх кроликів була чітка еритема і незначний набряк. На 72 год реєстрували більш виражену реакцію шкіри у вигляді набряку середнього ступеня і сильної еритеми. Ступінь подразнювальної дії при цьому складав більше 2,5 балів. Вказана реакція шкіри зберігалася протягом 7 діб, далі ступінь подразнювальної дії поступово зменшувався і не реєструвався тільки на 11 добу. За результатами цих досліджень для вивчення подразнювальної дії при тривалому застосуванні на шкіру щурів було обрано розчин з концентрацією БХ 0,05%.

Результати досліджень при одноразовому введенні в уретру і піхву відповідно 0,02% і 0,05% розчинів БХ не виявили подразнювальної дії.

При тривалому застосуванні протягом 30 діб 0,05% розчину БХ і 0,02% розчину БХ було одержано такі результати.

Аплікації на шкіру щурів 0,05% розчину БХ

При аутопсії виявлено, що цілісність шкірного покриву на ділянках нанесення розчину збере-

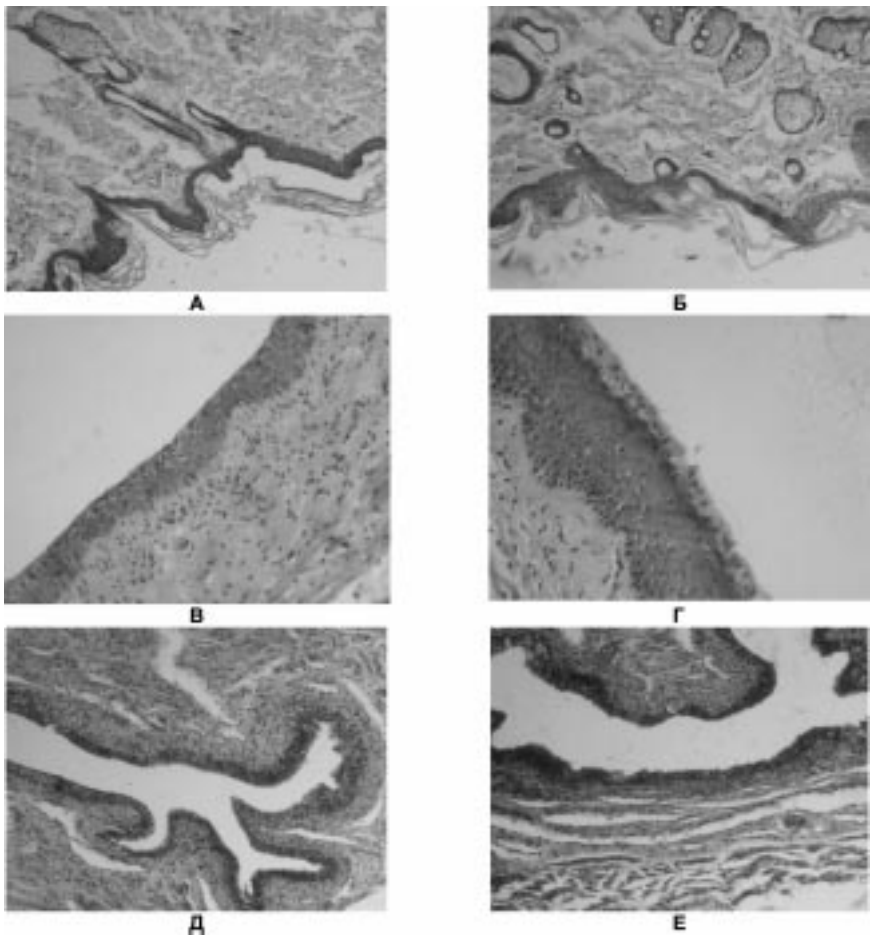


Рис. 2. Мікрофотографії тканин щурів після впливу препаратів з БХ:
А. "Віротек Клінік", розчин 0,05%. Ділянка шкіри самки щура. Нормальна гістоструктура епідермісу і дерми. Гематоксилін і еозин. х 150.
Б. "Віротек Клінік", розчин 0,05%. Ділянка шкіри самця щура. Епідерміс, дерма і придатки шкіри не змінені. Гематоксилін і еозин. х 150.
В. "Віротек Клінік", розчин 0,05%. Ділянка дистального відділу піхви самки щура. Нормальна гістоструктура багатошарового епітеліального шару. Клітинна інфільтрація субепітеліальних ділянок помірна. Гематоксилін і еозин. х 250.
Г. "Віротек Клінік", розчин 0,05%. Ділянка проксимального відділу піхви самки щура. Епітелій в фазі Proestrus нормальної будови, власна пластинка слизової оболонки не змінена. Гематоксилін і еозин. х 250.
Д. "Віротек Інтим", розчин 0,02%. Ділянка пеніального відділу уретри самця щура. Перехідний епітелій має типову будову, власна пластинка слизової оболонки не змінена. Гематоксилін і еозин. х 250.
Е. "Віротек Інтим", розчин 0,02%. Ділянка уретри самки щура. Перехідний епітелій має типову будову, клітинна інфільтрація власної пластинки помірна. Гематоксилін і еозин. х 250.

жена. Макроскопічно шкіра дослідних і контрольних щурів не відрізнялася.

При мікроскопічному дослідженні препаратів шкіри у всіх тварин спостерігається чіткий розподіл на епідерміс і дерму. Епітеліальний покрив позначений достатньо добре і досягає нормальної товщини. Шари виражені ясно і мають характерну для кожного з них будову. Спостерігаються всі переходи від життєздатних клітин до клітин, що ороговівають. Ступінь десквамації помірний і співпадає у контрольних і дослідних тварин. В підлеглій дермі міститься значна кількість волосяних фолікулів і пов'язаних з ними сальних залоз. Клітинна насиченість субепітеліальних областей, як правило, звичайна. Волокна дерми помірно оксифільні без ознак набряку. Змін мікроциркуляторного русла не виявлено (рис. 2А, 2Б).

Оцінка морфоструктури шкіри щурів за даними мікроскопічного аналізу наведена в табл. 3 і свідчить про відсутність подразнювальної дії 0,05% розчину БХ, що містить зазначені допоміжні речовини, і який було зареєстровано під назвою "Віротек Клінік", розчин 0,05%.

Введення 0,05% розчину БХ у піхву самок щурів

При посмертному макроскопічному дослідженні у тварин дослідної і контрольної груп візуально ніяких відхилень від норми не виявлено.

Гістологічне дослідження піхви щурів проводили на рівні дистального і проксимального відділів. У дистальному відділі піхви інтактних і дослідних тварин епітелій порівняно стабільний; зберігається структура багатошарового плоского епітелію, що ороговіває. Товщина епітеліального шару складає 8-10 клітинних рядів, з них 1-2 ряди — це вертикально орієнтовані клітини базального шару. Місцями епітелій трохи товщає, занурюючись всередину. Ступінь ороговіння і розпушування помірний. Епітелій проксимального відрізка піхви має варіабельну структуру, обумовлену фазою естрального циклу конкретної самки. Лейкоцити у власній пластинці слизової оболонки зустрічаються в невеликій кількості.

Після дії розчину ніяких відхилень від норми в гістоструктурі піхви не виявлено (рис. 2В, 2Г). Оцінка морфоструктури піхви щурів за даними мікроскопічного аналізу наведена в табл. 3 і свідчить про відсутність подразнювальної дії препарату "Віротек Клінік", розчин 0,05%.

Введення 0,02% розчину БХ в уретру щурів

Було проведено посмертне макроскопічне дослідження. При огляді зовнішнього отвору сечовипускального каналу не було зафіксовано будь-яких виділень, почервоніння, злипання. І у самців, і у самок зовнішній отвір уретри

Таблиця 3

Оцінка морфоструктури шкіри, піхви та уретри щурів за даними мікроскопічного аналізу (в балах)

Показники	Шкіра		Піхва		Уретра		
	ІК*	"Віротек Клінік", розчин 0,05% (в дозі 2,5 мл/кг)	ІК	"Віротек Клінік", розчин 0,05% (в дозі 3,0 мл/кг)	ІК	"Віротек Інтим", розчин 0,02% (в дозі 1,0 мл/кг)	
						самці	самки
Кількість щурів з патологією,%	0	0	0	0	0	0	0
Стан епітелію	0	0	0	0	0	0	1
Клітинна інфільтрація субепітеліальних ділянок	1,0	1,17	1,0	1,16	1,0	1,2	0
Мікроциркуляторне русло	0	0	0	0	0	0	0
Набряки	0	0	0	0	0	0,2	0
Сума балів	1,0	1,17	1,0	1,16	1,0	1,4	1,0
Ступінь подразнення	min**	min	min	min	min	min	min

Примітки:
1) * ІК — інтактний контроль;
2) ** min — мінімальний.

мав звичайний вигляд. У самців уретру брали разом із статевим членом, у самок — обережно відсепаровували від стінок піхви.

Мікроскопічно досліджували у самців пеніальний відділ уретри, а у самок уретру на рівні проксимального відділу піхви.

У пеніальному відділі уретра знаходиться усередині губчастого тіла, представленого кавернозною тканиною, білкова оболонка не змінена. І у самців, і у самок просвіт уретрального каналу вистилає перехідний епітелій, що налічує до 3-х шарів клітин: базальний, проміжний і поверхневий, клітини якого мають характерну чашоподібну форму. Епітелій у дослідних тварин не змінений в порівнянні з контролем; дистрофічних або дегенеративних процесів не виявлено. Власна пластинка слизової оболонки інфільтрована клітинними елементами незначно (рис. 2Д, 2Е).

Оцінка морфоструктури уретри щурів (самців і самок) за даними мікроскопічного аналізу наведена в табл. 3 і свідчить про відсутність подразнювальної дії 0,05% розчину БХ, що містить зазначені допоміжні речовини, і який було зареєстровано під назвою "Віротек Інтим", розчин 0,02%".

Таким чином, за результатами проведених досліджень виявлено, що 0,05% і 0,02% розчини БХ, які містять зазначені допоміжні речовини, при одноразовому і тривалому застосуванні в дослідах на кроликах і щурах не виявили подразнювальної дії при 3 шляхах введення.

ВИСНОВКИ

1. Методом бактерицидної кінетики показано, що бактерицидна дія водних розчинів БХ на P. aeruginosa ATCC 9027 посилюється із збільшенням концентрації БХ від 0,01% до 0,05% і далі до 0,1% залишається на постійному рівні. ДНЕ і ФЕ посилюють бактерицидну активність розчинів БХ відносно P. aeruginosa ATCC 9027, що дозволяє знизити у декілька разів концентрацію БХ при тій же ефективності бактерицидної дії. Більш значущим біофармацевтичним фактором для посилення бактерицидного ефекту є ДНЕ або його поєднання з ФЕ.

2. Досліджено вплив таких допоміжних речовин, як натрію гідроксид, ДНЕ і ФЕ на ККМ БХ і поверхневий натяг його водних розчинів. Показано, що ДНЕ і ФЕ знижують ККМ БХ і поверхневий натяг водних розчинів БХ в області низьких концентрацій, значущих для препаратів антисептичної дії.

3. Показано, що при одноразових аплікаціях на шкіру кроликів протягом 24 год 0,1% розчин БХ виявляє подразнювальну дію. При зменшенні концентрації БХ до 0,05% і 0,02% та комбінуванні з ДНЕ і ФЕ при pH (6,5±0,1) в дослідах на кроликах (одноразове нанесення) та щурах (тривале застосування) не виявлено подразнювальної дії при нашкірному застосуванні та введенні у піхву 0,05% розчину БХ, а також при введенні в уретру 0,02% розчину БХ.

4. На підставі результатів досліджень розроблено два препарати антисептичної дії з БХ у формі водних розчинів "Віротек Інтим", розчин для зовнішнього застосування 0,02% і "Віротек Клінік", розчин для зовнішнього застосування 0,05%, зареєстровані в Україні. Препарати володіють високою бактерицидною та поверхневою активністю і не виявляють подразнювальної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 532 с.*
2. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — Доп. 1. — 2004. — 498 с.*
3. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Доп. 2. — Х.: ДП "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. — 620 с.*
4. *Коваленко В.М., Ципкун А.Г. Доклінічне вивчення місцевоподразнювальної дії лікарських засобів: Метод. рекоменд. — К., 2007. — 57 с.*
5. *Компендиум 2006 — лекарственные препараты: В 2-х т. / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2006. — 2270 с.*
6. *Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники. — М.: Медицина, 1969. — 423 с.*
7. *Мицеллообразование, солюбилизация и микроэмульсии / Под ред. К.Миттел; Пер. с англ. под ред. В.Н.Измайловой. — М.: Мир, 1980. — 598 с.*
8. *Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии бактериальных инфекций / В кн.: Методы экспериментальной химиотерапии. — М., 1971. — С. 100-106.*
9. *Физические методы органической химии / Пер. с англ.; Под ред. А.Вайсбергера. — М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1950. — Т. 1. — 470 с.*
10. *European Pharmacopoeia. 6th Ed. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). — Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2007. — 3308 p.*
11. *Martindale: The Complete Drug Reference / Ed. S.C.Sweetman. — London: Pharmaceutical Press. — Electronic version, 2007.*
12. *Pharmaceutical Excipients / Ed. by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey and Sian C. Owen. — London: Pharmaceutical Press. — Electronic version, 2006.*

Адреса для листування: 61085, м. Харків,
вул. Астрономічна, 33.
Тел. (57) 720-64-48; 720-66-03; 720-63-28.
ДП "Державний науковий центр лікарських засобів
і медичної продукції"

Надійшла до редакції 12.02.2010 р.

БІОХЕМІЛЮМІНІСЦЕНТНИЙ ПРОФІЛЬ СИРОВАТКИ КРОВІ ТВАРИН ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КОРВІТИНУ ЗА УМОВ КАЛОВОГО ПЕРИТОНІТУ

В.В.Деркачевська

Луганський державний медичний університет

Ключові слова: вільнорадикальні процеси; перекисне окиснення ліпідів; біофлавоноїдний препарат "Корвітин"; каловий перитоніт

Представлені дані про вплив корвітину на інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення і переокиснення ліпідів за умов прогресуючого оксидативного стресу на фоні калового перитоніту. Отримані в експерименті дані дають всі підстави стверджувати, що біофлавоноїдний препарат "Корвітин" здатен інгібувати вільнорадикальні реакції у сироватці крові щурів, що підтверджується значним і вірогідним зниженням кінетики усіх параметрів надслабкого світіння навіть у порівнянні з референтним препаратом тіотриазоліном. Усе вищевикладене підкреслює перспективність вивчення фармакодинамічних ефектів корвітину за умов калового перитоніту.

Протягом останніх десятиріч перитоніт привертає до себе все більше уваги, що перш за все, є наслідком високої летальності, яка не має тенденції до зменшення [5, 9]. Це пов'язано з недостатньою ефективністю засобів фармакотерапії, які використовуються [10]. Прогресуючий при перитоніті синдром ендогенної інтоксикації супроводжується практично неконтрольованою гіперпродукцією активних форм кисню, які, як відомо, є ініціаторами процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та білків (ПОБ), що веде до розвитку оксидативного стресу і суттєвого зсуву "прооксидантно-антиоксидантної" рівноваги [6, 8].

Все це робить актуальним питання про підвищення ефективності фармакотерапії калового перитоніту за рахунок включення до її складу препаратів антиоксидантного типу дії, які б володіли значними антирадикальними властивостями. Одним з таких препаратів є новий біофлавоноїдний препарат "Корвітин" [11].

Метою дослідження було завдання оцінити характер впливу корвітину на кінетику вільнорадикальних реакцій у сироватці крові щурів із каловим перитонітом.

Матеріали та методи

Досліди проведені на 91 білому статевозрілому безпородному щурі обох статей масою 200-240г у лабораторії кафедри фармакології Луганського державного медичного університету, сертифікованій Державним фармакологічним Центром (ДФЦ) МОЗ України (свідоцтво №3 від 25 грудня 2008 р.) у відповідності з методичними рекомендаціями ДФЦ [3].

Експериментальною моделлю калового перитоніту слугував патологічний процес, що розвивається на тлі одноразового внутрішньоочеревинного введення 10% водної калової зависі із розрахунку 300 мг/кг.

Тварини були поділені на 5 груп: інтактну, контроль №1, контроль №2, дослідну та референтну. Щурам дослідної серії фармакотерапію екстремального стану, що вивчається, проводили комбінацією двох препаратів — антибіотиком ванкоміцином (виробництва "Тева Фармацевтичні Підприємства Лтд. Завод Хуман по виробництву вакцин і лікарських засобів Ко. Лтд.", Угорщина) та біофлавоноїдним препаратом корвітином (виробництва ЗАТ НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна) за умов їх внутрішньоочеревинного введення у наступному режимі дозування: за 1 год, а також 6 год 42 хв від моменту введення калової зависі вводили ванкоміцин у дозі 20 мг/кг (0,2% водний розчин) і корвітин у дозі 368,6 мг/кг та 389 мг/кг у вигляді 10% водного розчину, згідно з раніше розробленим нами режимом дозування. Тварини референтної групи отримували дозу ванкоміцину, що й у дослідній групі, і препарат порівняння — тіотриазолін (АТ "Галичфарм", корпорація "Артеріум", Україна) із розрахунку 117 мг/кг у вигляді 2,5% водного розчину у тому ж режимі дозування [1]. Щури контрольної групи №2 отримували у вищезазначеному режимі дозування ванкоміцин, а контрольної групи №1 — внутрішньоочеревинно

В.В.Деркачевська — старший лаборант кафедри фармакології Луганського державного медичного університету

Таблиця

Вплив корвітину в динаміці на показники біохемілюмінісценції у сироватці крові щурів за умов модельованого калового перитоніту (n = 91)

Група тварин	Стат. показник	Терміни дослідження (години)		
		18	42	78
1	2	3	4	5
Амплітуда швидкого спалаху надслабкого світіння БХЛ (I_1), імп/с				
Інтактна	M ±m	618,00 18,95		
Контроль №1	M ±m P_1	800,90 12,23 <0,001	919,43 35,66 <0,001	857,90 26,47 <0,001
Контроль №2	M ±m P_1	714,90 20,28 <0,05	815,00 13,76 <0,001	706,90 11,82 <0,01
Дослідна	M ±m P_1 P_2 P_3 P_4	679,60 23,27 >0,05 <0,01 >0,05 >0,05	718,00 20,56 <0,01 <0,01 <0,01 >0,05	613,00 8,94 >0,05 <0,001 <0,001 >0,05
Референтна	M ±m P_1 P_2	703,00 22,73 >0,05 <0,01	777,70 16,78 <0,001 <0,01	662,10 19,85 >0,05 <0,001
Амплітуда повільного спалаху надслабкого світіння БХЛ (I_2), імп/с				
Інтактна	M ±m	461,10 11,81		
Контроль №1	M ±m P_1	624,40 35,30 <0,001	791,14 41,29 <0,001	672,70 29,37 <0,001
Контроль №2	M ±m P_1	512,30 30,17 >0,05	640,00 14,27 <0,001	611,70 20,01 <0,001
Дослідна	M ±m P_1 P_2 P_3 P_4	481,60 26,69 >0,05 <0,05 >0,05 >0,05	518,90 13,81 <0,05 <0,001 <0,01 <0,01	465,40 22,45 >0,05 <0,001 <0,01 <0,05
Референтна	M ±m P_1 P_2	482,30 18,59 >0,05 <0,01	603,60 10,50 <0,001 <0,01	536,00 19,12 <0,05 <0,01
Кінцеве значення інтенсивності надслабкого світіння (I_k), імп/с				
Інтактна	M ±m	68,43 2,51		
Контроль №1	M ±m P_1	106,60 3,61 <0,001	106,86 3,87 <0,001	112,90 4,19 <0,001
Контроль №2	M ±m P_1	93,43 1,37 <0,001	97,43 1,55 <0,001	90,57 5,88 <0,001
Дослідна	M ±m P_1 P_2 P_3 P_4	75,43 1,40 <0,01 <0,01 <0,01 <0,01	70,00 1,72 >0,05 <0,001 <0,001 <0,01	65,00 1,43 >0,05 <0,001 <0,01 <0,05

еквіоб'ємну кількість 0,9% розчину натрію хлориду, що складає приблизно 2,5 мл.

Інтенсивність надслабкого світіння в сироватці крові вивчали в динаміці: через 18, 42 і 78 год з початку моделювання захворювання. У роботі використовували удосконалений співробітниками кафедри метод визначення в тканинах надслабкого світіння, індукованого 3% розчином перекису водню [3].

Хемілюмінограми в сироватці крові експериментальних тварин реєстрували упродовж 5 хв, у гомогенаті кори головного мозку — протягом 3 хв за допомогою хемілюмінометра "Emillite-1105" спільного австро-німецько-російського виробництва. Спектральний діапазон приладу — 350-390 нм, діапазон вимірів — 103-1010 фотон/с. Досліджувані біосубстрати попередньо інкубували протягом 15 хв при 37°С. Фонові значення і спонтанний рівень біохемілюмінесценції (БХЛ) записували протягом однієї хвилини [7].

Кінетику надслабкого світіння оцінювали за наступними показниками: амплітуда швидкого спалаху (I_1), амплітуда повільного спалаху (I_2), час індукції повільного спалаху (τ), амплітуда кінцевого значення БХЛ ($I_к$), а також загальна світлосума реакції (S). Розрахунок досліджуваних параметрів проводили за допомогою спеціально розробленої на кафедрі фармакології ЛугДМУ комп'ютерної програми на базі процесора Intel Pentium-II-450 МГц.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням критерію t Стьюдента за допомогою програми "Statgraphics" [2].

Результати та їх обговорення

Параметри, за якими можна судити про інтенсивність процесів БХЛ у сироватці щурів на фоні калового перитоніту, наведені у таблиці, де видно істотне підвищення показника I_1 у контролі №1 в усі строки дослідження, в середньому в 1,4 рази у порівнянні з інтактними тваринами. У дослідній же групі тварин протягом усього експерименту зна-

Продовження таблиці

1	2	3	4	5
Референтна	M ±m P_1 P_2	88,71 2,63 <0,01 <0,01	85,14 2,28 <0,01 <0,01	72,71 2,09 >0,05 <0,001
Час індукції повільного спалаху (τ), с				
Інтактна	M ±m	19,00 1,09		
Контроль №1	M ±m P_1	17,00 0,61 >0,05	16,29 0,44 >0,05	16,14 0,77 >0,05
Контроль №2	M ±m P_1	18,29 0,53 >0,05	16,86 0,43 >0,05	19,00 1,21 >0,05
Дослідна	M ±m P_1 P_2 P_3 P_4	20,67 0,79 >0,05 <0,01 <0,05 >0,05	19,71 0,49 >0,05 <0,001 <0,01 >0,05	21,00 0,89 >0,05 <0,01 >0,05 >0,05
Референтна	M ±m P_1 P_2	19,86 1,07 >0,05 >0,05	19,29 0,53 >0,05 <0,01	19,29 0,73 >0,05 <0,05
Загальна світлосума реакції (S), відн. од.				
Інтактна	M ±m	55519,24 1498,54		
Контроль №1	M ±m P_1	100127,54 6504,14 <0,001	119469,29 10154,09 <0,01	101594,57 3116,44 <0,01
Контроль №2	M ±m P_1	82907,50 5372,82 <0,01	94364,00 2899,98 <0,001	91304,64 4197,84 <0,01
Дослідна	M ±m P_1 P_2 P_3 P_4	69168,71 2753,15 <0,01 <0,01 >0,05 >0,05	72914,50 3118,99 <0,01 <0,01 <0,01 <0,01	68446,50 2128,42 <0,01 <0,001 <0,01 <0,05
Референтна	M ±m P_1 P_2	74917,36 4242,21 <0,01 <0,05	88841,00 1552,16 <0,001 <0,05	81067,07 3168,34 <0,001 <0,01

Примітка: P_1 — вірогідно у порівнянні з інтактною групою; P_2 — вірогідно у порівнянні з контролем №1; P_3 — вірогідно у порівнянні з контролем №2; P_4 — вірогідно у порівнянні з референтною групою.

чення I_1 вірогідно нижче за такі, що реєструються у тварин контролю №1 (P<0,01-0,001). Також порівнюючи величини першого піку БХЛ тварин на фоні лікування ванкоміцином і корвітином із групою, де ведеться виключно монотерапія ванкоміцином, треба зазначити, що значення I_1 у тварин дослідної групи нижче, ніж у контролі №2, із максимальною різницею у 15,32% на 78 год дослідження (P<0,001). Більше того, значення I_1 у тварин дослідної групи протягом всього експерименту наближаються до величин, що є у інтактних щурів, та на 78 год вірогідно не відрізняються від них (P>0,05), що свідчить про здатність корвітину попереджувати розгалуження ланцюгових вільнорадикальних реакцій і є суттєвою передумовою уповільнення оксидативного стресу за умов модельованої форми екстремального стану.

Динаміка змін амплітуди повільного спалаху світіння у сироватці тварин із перитонітом без лікування представлена в табл. і свідчить про прискорення утворення гідропероксидів та реакційноактивних вільних радикалів, оскільки отримані значення у контролі №1 у всі строки дослідження вірогідно вище, ніж у інтактних тварин (P<0,001). Застосування корвітину призводить до вірогідного зниження амплітуди I_2 у порівнянні з контролем №1 на 18, 42 та 78 год на 29,65%, 52,46% та 44,54%, відповідно. Значення амплітуди I_2 дослідних тварин вірогідно менше за такі у тварин контролю №2 у всі строки дослідження (P<0,05-0,001), а також на 42 та 78 год у порівнянні з референтною групою (P<0,01-0,05).

При вивченні кінцевого значення інтенсивності світіння (I_K) сироватки крові щурів із перитонітом стає очевидним зміщення рівноваги у системі "синтез — розпад" продуктів радикалоутворення (див. табл.). Так, у контролі №1 на протязі всього експерименту значення I_K підвищене, в середньому, в 1,6 рази відносно інтактної групи (P<0,001). На фоні ж лікувально-профілактичного застосування корвітину величина I_K стабілізується вже на 42 год експерименту, і ця різниця не є вірогідною до кінця досліду (P>0,05). Також треба зазначити, що в дослідній серії значення I_K нижче за ті, що реєструються в референтній групі на 18 год — на 17,6%, на 42 год — на 21,63% і на 78 год — на 11,86% (P<0,01 <0,01<0,05, відповідно).

Не менш важливим показником, який характеризує стан антиоксидантного профілю у щурів з каловим перитонітом, є τ. У контролі №1, значення часу індукції повільного спалаху надслабкого світіння знижується протягом всього експерименту та не має тенденції до відновлення (див. табл.), що свідчить про незначний антиоксидантний потенціал тварин цієї групи.

Інша картина спостерігається у дослідній групі, де протягом всього експерименту реєструєть-

ся вірогідне підвищення значення τ у порівнянні з контролем №1 (P<0,01-0,001) та з контролем №2 на 18 та 42 год (P<0,05-0,01). Також значення τ у тварин на фоні застосування корвітину під час усього досліду відсутні вірогідні відмінності у порівнянні з інтактною групою (P>0,05), що може бути показником сумарного підвищення вмісту екзо- і ендогенних антиоксидантів за умов вивчаємої патології.

Інформативним показником антиоксидантного стану організму можна вважати і такий інтегральний показник, як загальна світлосума реакцій БХЛ, яка дорівнює значенню площі під хемілюмінесцентною кривою. Так, у контролі №1 значення S протягом усього експерименту, в середньому, в 1,93 рази більше за показники інтактних тварин. У дослідних тварин S у всі строки дослідження вірогідно нижче, ніж у контролі №1 (P<0,01-0,001) і на 42 та 78 год у контролі №2 (P<0,01) та референтній групі (P<0,01-0,05).

Необхідно також зазначити, що лікувально-профілактичне застосування біофлавоноїдного препарату "Корвітин" за антирадикальною активністю значно переважає референтний препарат тіотриазолін, що реалізується істотним зниженням практично всіх параметрів БХЛ-реакцій у сироватці крові тварин із каловим перитонітом (див. табл.).

ВИСНОВОК

Таким чином, отримані дані дають всі підстави стверджувати, що корвітин проявляє значну антирадикальну активність, яка реалізується обривом вільнорадикальних ланцюгових реакцій як і у сироватці крові піддослідних тварин. Саме тому ми вважаємо, що здатність вивчаємого біофлавоноїдного препарату проявляти значні антирадикальні властивості дає змогу попереджувати витрати запасів ендогенних антиоксидантів, а також зменшує гіперпродукцію активних форм кисню, які є ініціаторами процесів ПОЛ та ПОБ, що є важливим фактором для зменшення проявів ендотоксикозу за умов калового перитоніту.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Болгов Д.М. Лікувально-профілактична ефективність тіотриазоліну при синдромі тривалого роздавлювання: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2003. — 20 с.*
2. *Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. Ю.А.Данилова / Под ред. Н.Е.Бузикашвили, Д.В.Самойлова. — М.: Практика, 1999. — 459 с.*
3. *Губський Ю.І., Дунаєв В.В., Бєленічев І.Ф. та ін. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідах in vitro: Метод. рекоменд. — К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. — 26 с.*
4. *Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. член-кор. АМН Украины А.В.Стефанова. — К., 2002. — 567 с.*
5. *Курбонов К.М., Даминова Н.М. //Хирургия. — 2007. — №8. — С. 38-42.*
6. *Лук'янчук В.Д., Деркачевська В.В. //Журн. "Екстремальної медицини ім. Г.О.Можаєва". — 2009. — №1. — С. 55-61.*
7. *Лукьянчук В.Д., Стефанов А.В., Савченкова Л.В. и др. Методические рекомендации по использованию биохемилюминисценции в фармакологии / Под ред. проф. В.Д.Лукьянчука. — Луганск, 1997. — 18 с.*
8. *Deitch E.A., Vinsent J.L., Sounders W.B. Sepsis and multiple organ dysfunction. — London, 2002. — 237 p.*
9. *Hellibrend D.J. //Hosp. Pract. — 2000. — №35 (5). — P. 87-90.*
10. *Marshal J.C. //Crit. Care Med. — 2001. — №29 (Suppl.). — P. 99-106.*
11. *Sanderson J., McLauchlan W.R., Williamson G. //Free Radic. Biol. Med. — 1999. — Vol. 26 (5-6). — P. 639-645.*

Адреса для листування: 91045, м Луганськ,
кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1.
Тел. 0505872595.
Луганський державний медичний університет

Надійшла до редакції 01.12.2009 р.

ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ОБМІН ВУГЛЕВОДІВ ЗА УМОВ ЗМІНЕНОГО ФОТОПЕРІОДУ

О.Ю.Кушнір, І.Ф.Мещишен, І.М.Яремій

Буковинський державний медичний університет

Ключові слова: мелатонін; фотоперіод; вуглеводний обмін; печінка; щури

Показано, що в печінці щурів відбувалися зміни вмісту глікогену, активності піруваткінази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, лактатдегідрогенази та глюкозо-6-фосфатази, а також рівня базальної глікемії в крові у порівнянні з контролем. Різні умови освітлення протягом одного тижня призводили до активації фосфоролізу глікогену і глюконеогенезу; до пригнічення гліколізу та окисної стадії пентозофосфатного шляху окиснення глюкозо-6-фосфату за умов постійного світла та до протилежних змін за умов постійної темряви. Введення алоксандіабетичним щурам мелатоніну в дозі 5 та 10 мг/кг упродовж тижня сприяло нормалізації показників обміну вуглеводів. Екзогенний мелатонін сприяв відновленню енергетичного метаболізму. Ймовірно, в умовах повної темряви дія мелатоніну пов'язана з впливом на метаболізм глюкози, тоді як при фізіологічній пінеалектомії за відсутності мелатоніну чутливість до інсуліну збільшується.

Важливим синхронізатором ритмів функцій організму з 24-годинним режимом чергування світла і темряви є мелатонін (МТ) [7]. Мета роботи полягала у дослідженні впливу різних доз МТ на рівень базальної глікемії (БГ) у крові; на вміст глікогену (ГЛ) та активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ), піруваткінази (ПК), лактатдегідрогенази (ЛДГ) та глюкозо-6-фосфатази (Г-6-Ф-ази) у печінці щурів за умов фізіологічної норми на тлі гіпо- та гіперфункції епіфізу [9, 12].

Матеріали та методи

Експерименти проведені на 72 самцях безпородних білих щурів масою 0,18-0,20 кг. Фотоперіодичні зміни моделювали протягом 1-го тижня: 1) природна зміна світлової та темної фаз доби з 19 по 25 березня 2009 року в середньому становила 12 : 12 год; 2) штучна зміна світлової та темної фаз (світло з 08.00 до 20.00 год, освітленість на рівні кліток — 500 лк) становила 12 : 12 год; 3) постійне світло протягом доби (500 лк); 4) цілодобова темрява (0-0,5 лк) [4, 6]. Третині тварин впродовж 7-ми днів щоденно о 08.00 вводили препарат МТ (виробник "Sigma", США) [3] у дозі 10 мг/кг [13]; іншій третині — у дозі 5 мг/кг внутрішньоочеревинно. Решта тварин склала контрольну групу. Вищезазначений розподіл груп стосувався різних умов освітлення. Визначення рівня БГ проводили за допомогою приладу One Touch (виробник "Johnson & Johnson", США). Тварин забивали шляхом декапітації під легким ефірним наркозом на 8-му добу від початку експерименту [6]. У супернатанті, отриманому після центрифугування 5%-го гомогенату печінки при 900 g, визначали вміст ГЛ та активність ферментів за стандартними методиками [1, 2]. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за методикою Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Різні умови освітлення впродовж 1-го тижня (табл. 1) призводять до зменшення рівня БГ на 37% за умов постійної темряви при порівнянні з показниками контрольних тварин в умовах рівнодення. Введення МТ: 1) у дозі 10 мг/кг викликало зниження рівня БГ на 30% за умов рівнодення, на 27% — за умов постійного світла, на 35% — за умов постійної темряви, що вірогідно відрізняється від показників контролю на 1-шу добу експерименту; 2) у дозі 5 мг/кг призводило до зниження рівня БГ на 32% за умов постійної темряви у порівнянні з вихідними показниками, що вказує на гіпоглікемічну дію препарату МТ [11, 14].

У печінці контрольних щурів, які перебували за умов постійного світла, зросла (табл. 2) активність ЛДГ на 22% та знизилась активність Г-6-ФДГ і ПК на 20 й день на 16% відповідно; за умов постійної темряви активність Г-6-ФДГ зросла на 42% у порівнянні з показниками за умов рівнодення.

Уведення МТ у дозі 5 та 10 мг/кг тваринам призвело до: 1) підвищення за умов рівнодення активності Г-6-ФДГ на 15 і 32% та ПК на 14% (у дозі 10 мг/кг) та зниження активності Г-6-Ф-ази на 23 і 43% та ЛДГ на 14% (у дозі

О.Ю.Кушнір — здобувач кафедри медичної хімії Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці)

Таблиця 1

Рівень базальної глікемії натще в крові щурів за умов різної довжини світлового періоду (ммоль/л), (M±m, n=6 у кожній групі)

Умови експерименту		Показники	
		на 1-у добу (до введення мелатоніну)	на 8-у добу (7 днів уведення мелатоніну)
Природне рівнодення С : Т = 12 : 12	Контроль	5,4±0,97	5,3±0,92
	Контроль + мелатонін, 5 мг/кг	5,6±0,66	4,9±0,57
	Контроль + мелатонін, 10 мг/кг	5,7±0,72	3,8±0,25[a,d]
Штучне рівнодення С : Т = 12 : 12	Контроль	5,5±0,74	5,4±0,76
	Контроль + мелатонін, 5 мг/кг	5,4±0,40	4,8±0,55
	Контроль + мелатонін, 10 мг/кг	5,6±0,57	4,0±0,22[a,d]
Постійне світло С : Т = 24 : 0	Контроль	5,2±0,51	5,8±0,38
	Контроль + мелатонін, 5 мг/кг	5,3±0,81	4,9±0,71
	Контроль + мелатонін, 10 мг/кг	5,2±0,24	4,6±0,12a,d
Постійна темрява С : Т = 0 : 24	Контроль	5,1±0,75	3,3±0,08[c,d]
	Контроль + мелатонін, 5 мг/кг	5,2±0,60	3,5±0,47[c,d]
	Контроль + мелатонін, 10 мг/кг	5,2±0,72	3,4±0,36[c,d]

Примітки:
1) С : Т = 12 : 12 — зміна світлової та темної фаз становила 12 : 12 год, С : Т = 24 : 0 — зміна світлової та темної фаз становила 24 : 0 год, С : Т = 0 : 24 — зміна світлової та темної фаз становила 0 : 24 год;
2) [a] — зміни вірогідні в межах групи стосовно значень контрольних тварин у відповідних досліду умовах освітлення (p≤0,05);
3) [b] — зміни вірогідні в межах групи стосовно значень тварин, яким проводили введення препарату мелатоніну в дозі 5 мг/кг у відповідних досліду умовах освітлення (p≤0,05);
4) [c] — зміни вірогідні стосовно значень контрольних тварин за умов природного (штучного) рівнодення (p≤0,05);
5) [d] — зміни вірогідні в межах групи стосовно 1-ї доби (p≤0,05).

Таблиця 2

Вплив мелатоніну у дозі 5 та 10 мг/кг на вміст глікогену та активність деяких ферментів печінки за умов різної довжини світлового періоду (M±m, n=6 у кожній групі)

Умови експерименту		Показники				
		глікоген, мг%	глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназа, нмоль/хв×мг білка	піруват-кіназа, мкмоль/хв×мг білка	лактат-дегідро-геназа, нмоль/хв×мг білка	глюкозо-6-фосфатаза, мкг/хв×мг білка
Природне рівнодення	К	3191±46,4	6,4±0,26	51,9±2,60	2,5±0,03	22,0±1,17
	К + М1	3341±65,9	7,4±0,23[a]	53,0±2,50	2,4±0,05	17,1±1,10[a]
	К + М2	3363±96,1	8,4±0,29[a,b]	60,6±2,51[a,b]	2,2±0,04[a,b]	12,4±0,79[a,b]
Штучне рівнодення	К	3219±56,6	6,5±0,27	52,2±2,33	2,5±0,04	22,2±0,80
	К + М1	3369±54,2	7,6±0,34[a]	53,5±2,48	2,4±0,04	17,7±0,91[a]
	К + М2	3410±71,9	8,5±0,34[a,b]	60,9±2,60[a,b]	2,1±0,05[a,b]	13,0±0,61[a,b]
Постійне світло	К	3003±82,1	5,3±0,26[c]	43,7±2,56[c]	3,0±0,07[c]	24,3±1,21
	К + М1	3148±27,2	6,9±0,15[a]	52,2±3,06[a]	2,6±0,04[a]	20,4±1,17[a]
	К + М2	3209±42,7	9,2±0,28[a,b,c]	55,6±1,99[a]	2,1±0,06[a,b,c]	18,3±1,06[a,c]
Постійна темрява	К	3232±52,1	8,8±0,32[c]	55,0±1,69	2,4±0,04	19,8±1,18
	К + М1	3402±71,5	6,4±0,30[a]	59,1±4,46	2,0±0,03[a,c]	14,4±1,38[a,c]
	К + М2	3624±59,5[a]	6,2±0,25[a]	65,6±2,96[a,c]	1,9±0,05[a,c]	11,8±0,77[a,c]

Примітки:
1) К — інтактний контроль, К + М1 — значення тварин, яким проводили введення мелатоніну у дозі 5 мг/кг, К + М2 — значення тварин, яким проводили введення мелатоніну у дозі 10 мг/кг;
2) [a] — зміни вірогідні в межах групи стосовно значень контрольних тварин у відповідних досліду умовах освітлення (p≤0,05);
3) [b] — зміни вірогідні в межах групи стосовно значень тварин, яким проводили введення препарату мелатоніну в дозі 5 мг/кг у відповідних досліду умовах освітлення (p≤0,05);
4) [c] — зміни вірогідні стосовно значень контрольних тварин за умов природного (штучного) рівнодення (p≤0,05).

10 мг/кг) відповідно у порівнянні з контролем; 2) збільшення за умов постійного світла активності Г-6-ФДГ і ПК на 25 і 73% та 19 і 28% відповідно, а також до зниження активності ЛДГ на 15 і 30% та Г-6-Ф-ази на 25% (у дозі 10 мг/кг) відповідно у порівнянні з контролем; 3) зниження за умов постійної темряви активності Г-6-ФДГ (даний показник вірогідно не відрізнявся від показників контролю за умов рівнодення), збільшення вмісту ГЛ та активності ПК на 12 і 20% (у дозі 10 мг/кг) відповідно та зниження активності ЛДГ на 21% (у дозі 10 мг/кг) та Г-6-Ф-ази на 27 і 40% відповідно у порівнянні з контролем.

Отримані дані узгоджуються з дослідженнями, які виявили порушення включення глюкози в цикл Кребса в пінеалектомованих щурів і відновлення енергетичного метаболізму під впливом екзогенного МТ [5, 8, 10]. Згідно з отриманими нами результатами виявилося доцільним відтворення хроноритму виділення інсуліну (основного гормону із гіпоглікемічною дією) на прикладі препарату мелатоніну, тобто його введення у світловий період доби з максимумом вранці [14] для виявлення впливу на рівень базальної глікемії та стан вуглеводного обміну, що при подальших дослідженнях створило певну перспективу доклінічного спостереження препарату мелатоніну у якості гіпоглікемічного засобу при абсолютній недостатності інсуліну, тобто при цукровому діабеті першого типу.

ВИСНОВОК

Введення щурам МТ у дозі 5 та 10 мг/кг щоденно впродовж 7-ми днів чинить корегуючий вплив на рівень базальної глікемії та показники обміну вуглеводів у печінці щурів за умов зміненого фотоперіоду (постійне світло, постійна темрява).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Анисимов В.Н., Виноградова И.А. //Вопр. онкол. — 2006. — Т. 53, №5. — С. 491-498.*
2. *Бабич Н.О., Антоняк Г.Л., Тымочко М.Ф. //Вопросы мед. химии. — 2000. — №2. — Режим доступу до журн. : http://medi.ru/pbmc/8800209.htm*
3. *Бондаренко Л.А., Горбач Т.В., Геворкян А.Р. //Проблеми ендокринної патол. — 2008. — №3. — С. 56-61.*
4. *Булик Р.Є. //Вісник наукових досліджень. — 2008. — №1. — С. 78-80.*
5. *Городецький В.К. //Клиническая лабораторная диагностика. — 2006. — №2. — С. 25-32.*
6. *Заморський І.І., Пішак В.П., Мещишен І.Ф. //Фізіол. журн. — 1999. — Т. 45, №4. — С. 69-75.*
7. *Мелатонин в норме и патологии / Под ред. Ф.И.Комарова, С.И.Раппопорта, Н.К.Малиновской, В.Н.Анисимова. — М.: ИД Медпрактика, 2004. — 524 с.*
8. *Труфакин В.А., Шурлыгина А.В. //Вестник рос. АМН. — 2006. — №9-10. — С. 121-127.*
9. *Cathy Cailotto, Caroline van Heijningen, Jan van der Vliet et al. //Endocrinol. — 2008. — Vol. 149, №4. — P. 1914-1925.*
10. *Derlacz R.A., Poplawski P., Napierala M. et al. //J. Pineal Res. — 2005. — Vol. 38, №3. — P. 164-169.*
11. *Ha E., Yim S.V., Chung J.H. et al. //J. Pineal Res. — 2006. — Vol. 41, №1. — P. 67-72.*
12. *Haus E. //Adv. Drug Deliv. Rev. — 2007. — Vol. 31, №9-10. — P. 985-1014.*
13. *Kanter Mehmet, Uysal Hamdi, Karaca Turan, Sagmanligil Hulia Ozdemir //Arch. Toxicol. — 2006. — Vol. 80, №6. — P. 362-369.*
14. *Peshke E. //J. Pineal Res. — 2008. — Vol. 44, №1. — P. 26-40.*

Адреса для листування: 58000, м. Чернівці,
пл. Театральна, 2. Тел. (3722) 3-75-61.
Буковинський державний медичний університет

Надійшла до редакції 26.01.2010 р.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИСУДОМНОЇ ДІЇ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1

К.Г.Щокіна, С.Ю.Штриголь, О.М.Іщенко***

Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету*
Науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів**

Ключові слова: протисудомна дія; рекомбінантний антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1); судоми, викликані стрихніном, тіосемікарбазидом; коразол

Проведено експериментальне дослідження протисудомної дії рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1) на трьох моделях судом з різною етіологією, що дозволило різнобічно оцінити механізм дії досліджуваного препарату. Результати проведених досліджень свідчать, на моделі коразолових судом АРІЛ-1 чинить виражений протисудомний ефект, за яким не поступається дії референс-препарату діазепаму, хоча й застосовується в дозі, яка в 6,7 рази нижча за діазепам. На моделі судом, спричинених стрихніном, АРІЛ-1 на відміну від препарату порівняння гліцину не виявляє протисудомної дії. На моделі судом, викликаних тіосемікарбазидом, АРІЛ-1 спричиняє помірну протисудомну дію, яка достовірно не відрізняється від дії референс-препарату депакіну в дозі 150 мг/кг та поступається за вираженістю дії депакіну в дозі 300 мг/кг. Проведені дослідження підтвердили наявність у АРІЛ-1 ГАМК-позитивних властивостей та довели перспективність його подальшого вивчення в якості протисудомного засобу.

За даними ВООЗ епілепсія є одним з найпоширеніших захворювань нервової системи. Кожного року захворюваність на епілепсію збільшується на 2 млн осіб, тому сьогодні в світі нараховується понад 40 млн хворих на епілепсію, що складає 0,68% популяції планети [1]. 80% хворих на епілепсію не отримують адекватного лікування. Також відомо, що судомні напади виникають при інших патологічних станах, а саме, при гіпертермії, гіперглікемії, черепно-мозкових травмах, токсичному ураженні мозку судомними отрутами, при інфекційних ураженнях ЦНС тощо [10].

Профілактика та лікування судомних нападів є однією з важливих медичних та соціальних проблем сьогодення. Найбільш розповсюдженими протисудомними препаратами є похідні барбітурової кислоти (фенобарбітал), бензодіазепіну (діазепам), сукциніміду (етосуксимід), гідантоїну (фенітоїн), карбоксаміду (карбамазепін), жирні кислоти (вальпроат натрію), сульфат-заміщені моноцукри (топірамат) тощо. Треба визначити, що тривале вживання більшості протисудомних препаратів може призвести до пригнічення центральної нервової системи, млявості, сонливості, загальмованості, м'язової слабкості, порушення координації рухів, зниження швидкості психічних та фізичних реакцій, погіршення пам'яті, зниження потенції і, що найважливіше, до розвитку лікарської залежності та наркоманії [2, 6, 8, 9]. Тому існує значна потреба в протисудомних лікарських препаратах, здатних попереджати та припиняти напади судом. Отже, створення нових препаратів з подібною фармакологічною активністю є актуальним завданням.

Відомо, що функція імунної системи регулюється мозковими структурами, а також нейрохімічними системами мозку [3, 19]. На підставі цього можна дослідити прямий зв'язок між імунними порушеннями та порушеннями нервової регуляції. Доведено, що цитокіни, зокрема інтерлейкін-1, інтерлейкін-2, інтерлейкін-6, інтерферон, фактор некрозу пухлини, здатні регулювати функції ЦНС [7, 21]. Однією з груп медіаторів, за допомогою яких реалі-

К.Г.Щокіна — канд. фармац. наук, доцент кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

С.Ю.Штриголь — доктор мед. наук, професор кафедри технології ліків з клінічною фармакологією та фармацевтичною опікою Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

О.М.Іщенко — канд. хім. наук, старший науковий співробітник Науково-дослідного інституту особливо чистих препаратів (м. Санкт-Петербург)

Таблиця 1

Вплив антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 та діазепаму на перебіг коразолових судом у мишей, n = 50

Показник	АРІЛ-1, 15 мг/кг		Діазепам, 0,1 г/кг	
	контроль (n = 7)	дослід (n = 8)	контроль (n = 27)	дослід (n = 8)
Латентний період клоніко-тонічних судом, хв	2,8±0,3	9,1±3,4	3,9±0,3	8,2±1,6*
Тяжкість судом, бали	5,6±0,3	3,8±0,5*	5,8±0,1	4,4±0,6*
Кількість клоніко-тонічних судом на 1 тварину	6,1±1,7	3,3±1,1	4,0±0,4	2,5±0,6*
Кількість тварин з клонічними судомами, %	100	75*	100	88*
Кількість тварин з тонічними судомами, %	100	75*	93	50*
Час життя, хв	18,6±7,9	20,2±3,9	25,0±3,4	20,8±8,4
Летальність, %	100	37,5*	93	38*

Примітка: * — достовірно по відношенню до контрольної патології (p≤0,05).

зується взаємозв'язок між імунокомпетентними та нервовими клітинами, є цитокіни, зокрема ІЛ-1. Є дані літератури, що свідчать про участь ІЛ-1 в центральних механізмах регуляції фізіологічних функцій організму та впливу на активність моторних зон кори головного мозку тощо [14, 19, 20].

Метою дослідження стало експериментальне вивчення протисудомної дії рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1). В якості об'єкта дослідження використано АРІЛ-1, отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП.

Матеріали та методи

Вивчення протисудомної дії АРІЛ-1 проводили на 106 білих мишах самцях масою 15-22 г на трьох моделях судом з різною етіологією, що дозволило різнобічно оцінити механізм дії досліджуваного препарату [1, 4]. Умовно ефективна церебропротекторна доза АРІЛ була визначена у попередніх дослідженнях [15].

Коразолові судоми моделювали внутрішньоочеревинним введенням коразолу в дозі 90 мг/кг. Механізм судомної дії коразолу зумовлений пригнічуючим впливом на барбітурат-бензодіазепін-ГАМКергічний комплекс та зниженням активності ГАМК і ГАМКергічних гальмівних процесів [11, 12]. В якості референс-препарату було обрано діазепам, який внаслідок стимуляції бензодіазепінових рецепторів збільшує активність ГАМК, що приводить до відкриття хлорних каналів, гіперполяризації клітинних мембран та зниження збудливості нейронів епілептогенного осередка. При відтворенні моделі лабораторних тварин розподілили на наступні чотири групи: перша та третя — контрольна патологія — тварини отримували коразол у дозі 90 мг/кг внутрішньоочеревинно, n = 7 для АРІЛ-1 та n = 27 для діазепаму; друга група — АРІЛ-1, 15 мг/кг підшкірно + коразол, n = 8; четверта група — діазепам у дозі 0,1 мг/кг внутрішньоочеревинно + коразол, n = 8.

Другу модель судом відтворювали внутрішньоочеревинним введенням стрихніну в дозі 2 мг/кг. Механізм дії стрихніну пов'язаний переважно з пригніченням дії гліцинергічного гальмування, особливо в синапсах спинного мозку [11, 12]. Тому препаратом порівняння обрали гліцин. Тварин також розподілили на чотири групи: перша та третя (контрольна патологія) — стрихнін у дозі 2 мг/кг внутрішньоочеревинно, n = 7 для АРІЛ-1 та n = 6 для гліцину; друга — АРІЛ-1 у дозі 15 мг/кг підшкірно + стрихнін, n = 6; четверта — гліцин у дозі 50 мг/кг внутрішньоочеревинно + стрихнін, n = 6.

Третю модель відтворювали підшкірним введенням тіосемікарбазиду в дозі 25 мг/кг (що становить $ЕД_{97}$), механізм дії якого зумовлений послабленням ГАМКергічних гальмівних процесів внаслідок інгібування глутаматдекарбоксилази та пригнічення синтезу ГАМК. Препаратом порівняння обрано депакін (Sanofi, Франція). Він містить вальпроат натрію, який гальмує руйнування та стимулює синтез ГАМК, що відповідає ГАМК-негативному механізму експериментальних судом [5, 13, 16, 18]. Для проведення дослідження мишей розподілили на п'ять груп: перша та третя — контрольна патологія n = 5 для АРІЛ-1 та n = 9 для депакіну, тварини отримували тіосемікарбазид у дозі 25 мг/кг; друга — тварини отримували АРІЛ-1 у дозі 15 мг/кг підшкірно + токсикант; четверта та п'ята — отримували депакін у дозах 150 мг/кг (n = 6) та 300 мг/кг (n = 5) + тіосемикарбазид.

АРІЛ-1 та препарати порівняння вводили за 10-15 хв до моделювання відповідної судомної патології. В якості показників протисудомної дії обрано латентний період, тривалість клоніко-тонічного нападу в хв, тяжкість судом, кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу, середню кількість тварин з клонічними та тонічними судомами, а також летальність у групі в %. Тяжкість судом визначали в балах: 1 — здригання, 2 — манежний біг, 3 — клонічні напади, 4 — клоніко-тонічні судоми з боковим положенням, 5 — тонічна екстензія, 6 — тонічна екстензія, що призводить до загибелі тварин.

У разі обліку результатів у вигляді середня±стандартна помилка статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Стьюдента, у разі реєстрації результатів в альтернативній формі — за кутовим перетворенням Фішера.

Результати та їх обговорення

Кількісні результати досліджень наведені в табл. 1-3.

Таблиця 2

Вплив антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 та гліцину на перебіг судом у мишей, викликаних стрихніном, n = 25

Показник	АРІЛ-1, 15 мг/кг		Гліцин, 50 мг/кг	
	контроль (n = 7)	дослід (n = 6)	контроль (n = 6)	дослід (n = 6)
Латентний період клоніко-тонічних судом, хв	8,6±0,5	6,3±1,5	2,7±0,3	4,2±0,6*
Тяжкість судом, бали	5,4±0,2	5,5±0,1	5,5±0,2	5,3±0,2
Кількість клоніко-тонічних судом на 1 тварину	2,3±0,5	4,6±0,7	1,5±0,3	1,3±0,2
Кількість тварин з клонічними судомами, %	100	100	100	100
Кількість тварин з тонічними судомами, %	100	100	100	100
Час життя, хв	8,7±0,6	7,7±0,4	4,2±0,7	10,0±3,6
Летальність, %	83,3 (5/6)	100	100	100

Примітка: * — достовірно по відношенню до контрольної патології (p≤0,05).

Аналіз даних табл. 1 свідчить, що в групі тварин, які одержували АРІЛ-1 у дозі 15 мг/кг, латентний період судомних нападів достовірно збільшився у середньому в 3,3 рази, тяжкість судом знизилась у 1,5 рази та у 1,8 рази зменшилась кількість судом на 1 тварину відносно показника групи контрольної патології.

У групі тварин, які отримували діазепам, тривалість латентного періоду судомних нападів достовірно збільшилась у 2,1 рази, тривалість судомного періоду — в 1,7 рази, час життя тварин збільшився в 1,2 рази. Спостерігалось зниження тяжкості (в 1,3 рази) та кількості клонічних і тонічних судомних нападів на 1 тварину (в 1,6 рази). Клонічні напади зафіксовані у 88% мишей, тонічні — у 50%, що достовірно в 1,5 рази нижче, ніж аналогічний показник у групі мишей, які отримували АРІЛ-1. Показник летальності в групах мишей, що отримували АРІЛ-1 та діазепам, співпадає (37,5-38%).

Таким чином, на моделі судом, викликаних введенням коразолу, АРІЛ-1 чинить виражений протисудомний ефект, за яким не поступається препарату порівняння діазепаму.

За результатами табл. 2 визначено, що введення АРІЛ-1 не призвело до достовірних змін латентного періоду судомних нападів, тяжкості судом, кількості клоніко-тонічних судом на одну тварину та часу життя піддослідних тварин порівняно з показниками групи контрольної патології.

Введення гліцину сприяло достовірному подовженню латентного періоду та підсиленню тенденції до збільшення часу життя в 2,4 рази (одна миша прожила 26 хв). Також спостерігалось деяке зниження тяжкості судом: 2 тварини з 6 пережили тяжкі п'ятибальні судоми та залишались в боковому положенні з періодичними клонічними судомами упродовж 6-18 хв. Це дає змогу стверджувати, що загибель мишей була спричинена не тільки тонічним скороченням дихальних м'язів та гострою зупинкою дихання, як це типово для дії стрихніну, але й зростанням гіпоксії та відповідно набряком мозку [11].

АРІЛ-1 та гліцин не зменшували кількості тварин з клонічними та тонічними судомами, а також їх летальність.

Таким чином, на моделі судом, викликаних стрихніном, АРІЛ-1 не чинить протисудомної дії.

На моделі судом, спричинених введенням тіосемікарбазиду, АРІЛ-1 в дозі 15 мг/кг сприяв достовірному збільшенню латентного періоду судом та часу життя піддослідних тварин порівняно з групою контрольної патології (в 1,3 рази та 1,4 рази відповідно), а також виявляв певну тенденцію до зниження тяжкості судом.

Введення препарату порівняння депакіну в дозі 150 мг/кг, на-

Таблиця 3

Вплив антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 та депакіну на перебіг судом у мишей, викликаних тіосемікарбазидом, n = 31

Група тварин	Кількість тварин	Доза, мг/кг	Латентний період судом, хв	Тяжкість судом, бали	Кількість клоніко-тонічних судом на 1 тварину	Кількість тварин з судомами, %		Час життя, хв	Летальність, %
						клонічними	тонічними		
Контроль	5	-	48,6±2,3	6,0±0	3,0±0,6	100	100	81,8±8,8	100 (5/5)
АРІЛ-1	6	15	65,2±6,0*	5,6±0,2	3,0±0,6	100	100	111,2±7,1*	100 (6/6)
Контроль	9	-	64,5±3,3	6,0±0	3,8±0,5	100	100	99,2±14,1	100 (9,9)
Депакін	6	150	57,8±2,8*	5,3±0,3*	2,3±0,4*	100	100	79,8±7,2*	100 (6/6)
Депакін	5	300	109,0±11,4*	4,7±0,4*	3,5±0,9	80*	80*	164,0±21,5*	80* (4/5)

Примітка: * — достовірно по відношенню до контрольної патології (p≤0,05).

впаки, сприяло достовірному скороченню латентного періоду судомних нападів (в 1,1 рази) та часу життя піддослідних тварин (в 1,2 рази) порівняно з контрольною патологією. Але під дією депакіну в дозі 150 мг/кг спостерігалось достовірне зниження тяжкості судом та кількості клоніко-тонічних нападів на одну тварину. Кількість тварин з клоніко-тонічними судомами та летальність під впливом обох досліджуваних речовин склала 100%.

Збільшення дози депакіну до 300 мг/кг не призвело до зменшення тяжкості судом, але спричинило достовірне подовження латентного періоду судом в 1,7 рази, знизило тяжкість судом на одну тварину в 1,3 рази. Кількість тварин з клоніко-тонічними судомами та летальність порівняно з групою контрольної патології зменшились на 20%, час життя тварин збільшився в 1,7 рази.

Таким чином, на даній моделі судом АРІЛ-1 виявив помірну протисудомну дію, за якою не поступався референс-препарату в дозі 150 мг/кг. Також варто зазначити, що доза АРІЛ-1 була в 10 разів нижче за дозу депакіну, тобто активність досліджуваної речовини значно вища.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що на моделі коразолових судом АРІЛ- 1 чинить виражений протисудомний ефект, за яким не поступається дії референс-препарату діазепаму, хоча й застосовується в дозі в 6,7 рази нижчій за діазепам. На моделі судом, спричинених стрихніном, АРІЛ-1 на відміну від препарату порівняння гліцину не виявляє протисудомної дії. На моделі судом, викликаних тіосемікарбазидом, АРІЛ-1 спричиняє помірну протисудомну дію, яка достовірно не відрізняється від дії референс-препарату депакіну в дозі 150 мг/кг та поступається за вираженістю дії депакіну в дозі 300 мг/кг.

Співставлення протисудомної дії АРІЛ-1 на різних моделях судом дає змогу припустити механізм його протисудомного ефекту, який, імовірно, пов'язаний зі впливом на активність ГАМК та не залежить від активності гліцинергічних гальмівних процесів. Проведені дослідження підтвердили наявність у АРІЛ-1 ГАМК-позитивних властивостей та довели перспективність його подальшого вивчення в якості протисудомного засобу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Гацура В.В. Методы первичного фармакологичного исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — 143 с.*
2. *Генералов В.О., Федин А.И., Прокина Е.В., Мишнякова Л.П. //Атмосфера. Нервные болезни. — 2005. — №2. — С. 50-52.*
3. *Данн А., Визорек М., Свиргил А. Механизмы сигнальной трансдукции цитокинов в мозге //Матер. Междунар. симпоз. "Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии", Санкт-Петербург, Россия, 16-19 июня 2009 г. — С.Пб., 2009. — 664 с.*
4. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 352-360.*
5. *Калинин В.В. //Психиатрия и психофармакотерапия. — 2005. — Т. 5, №3. — С. 37-45.*
6. *Каркашадзе М.З., Студеникин В.М., Маслова О.И. и др. //Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, №3. — С. 43-49.*
7. *Катафучи Т. Нейромодулирующее действие и механизмы цитокин-индуцированной супрессии медиальных преоптических нейронов //Матер. Междунар. симпоз. "Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии", Санкт-Петербург, Россия, 16-19 июня 2009 г. — С.Пб., 2009. — 664 с.*
8. *Компендіум 2007 — лікарські препарати / За ред. В.М.Коваленка, О.П.Вікторова. — К.: МОРІОН, 2007. — 2270 с.*
9. *Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. — М.: Вузовская книга, 2000. — 207 с.*
10. *Масштаб неврологических и психиатрических проблем в последнем десятилетии XX века и тенденции их будущего развития в свете статистическо-эпидемиологических данных ВОЗ // Журн. неврол. и психиатр. — 1999. - №1. — С. 56-63.*
11. *Машковский М.Д. Лекарственные сердства. — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: РИА "Новая волна": Издатель Умеренков, 2008. — 1206 с.*
12. *Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ / Т.А.Воронина, Р.У.Островская //Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Ремедиум, 2005. — С. 153-158.*
13. *Морозов П.В. //Психиатрия и психофармакотерапия. — 2004. — Т. 6, №1. — С. 89-96.*
14. *Симбирцев А.С. //Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, №2. — С. 16-22.*

15. *Супрун Е.В., Штриголь С.Ю., Іщенко О.М. //Клінічна фармація. — 2009. — Т. 13, №1. — С. 59-63.*
16. *Тюренков И.Н., Бородкина Л.Е., Воронков А.В. //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2004. — №11. — С. 24-27.*
17. *Biton V., Mirza W. //Neurol. — 2001. — №56. — P. 172-177.*
18. *Betts T., Yarrow H. //Seizure. — 2003. — №12. — P. 323-329.*
19. *Donath M.Y., Storling J., Berchtold L.A. et al. //Endocr. Rev. — 2008. — №29. — P. 334-350.*
20. *Hallegua D.S., Weisman M.H. //Ann. Rheum. Dis. — 2002. — №61 (11). — P. 960-967.*
21. *Parry-Jones A.R., Liimatainen T., Kauppinen R.A. et al. //Magn. Reson. Med. — 2008. — №59. — P. 1239-1249.*

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (57) 706-30-69.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 26.01.2010 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **ацетилсаліцилову кислоту** (Аналгетики-антипіретики. Код АТС N02BA01)

Хвора Р. (17 років) для усунення симптоматики ГРВІ (самолікування) прийняла препарат, яки й містить ацетилсаліцилову кислоту (перорально, 500 мг одноразово). Через 2 години після першого прийому препарату, який містить ацетилсаліцилову кислоту, у хворої виникло висипання за типом кропив'янки, відчуття свербежу. Препарат, який містить ацетилсаліцилову кислоту, було відмінено. Викликана карета швидкої допомоги, після надання невідкладної допомоги (дексазон, супрастин, агістам, семпрекс, ентеросгель) хвору було госпіталізовано до обласної лікарні. В минулому спостерігався набряк Квінке при застосуванні цитрамону.

Інформація надійшла від Кіровоградського регіонального відділення ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України

РОЛЬ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ЛИПИ СЕРЦЕЛИСТОЇ У ЛІКУВАННІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ

А.Ю.Позднякова, Т.О.Куценко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: фітопрепарати; виразкова хвороба; противиразкова активність; липа серцелиста

Аналіз даних літератури свідчить про актуальність і доцільність використання фітопрепаратів для лікування виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки. Ефективний вплив на патогенез виразкоутворення здійснюється завдяки тому, що лікарські рослини містять складну композицію біологічно активних речовин (БАР), лікувальні властивості яких багатогранні. Наведені дані свідчать про перспективність та патогенетичну виправданість створення противиразкових препаратів на основі БАР липи серцелистої з огляду на її фітохімічний склад, тому що вони забезпечують основні напрямки противиразкової терапії і здатні активно підсилювати продукцію захисного слизу, відновлювати структуру слизової оболонки шлунка, пригнічувати її запалення, активізувати регенерацію клітин епітелію слизової оболонки шлунка і, відповідно, стимулювати захисні фактори. Завдяки цьому доцільним є проведення скринінгових досліджень різних екстрактів БАР липи серцелистої як потенційних противиразкових засобів.

Ветіології та патогенезі виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки до теперішнього часу залишаються нез'ясовані питання, на які не може відповісти жодна з існуючих теорій щодо даного захворювання. На сучасному етапі знань виникнення виразкової хвороби розглядається як наслідок порушення рівноваги між захисними механізмами слизової оболонки шлунка і факторами агресії з перевагою на користь останніх. Очевидно, що виразковий процес у шлунку і дванадцятипалій кишці є кінцевим етапом складного поліетіологічного і поліпатогенетичного захворювання, в патогенез якого залучені і ЦНС, і вегетативна нервова система, і біогенні аміни і пептидні гормони травного тракту, і мікробна інвазія Helicobacter pylori [2, 3, 13, 38, 39, 51].

Для лікування виразкової хвороби шлунка традиційно застосовується велика кількість лікарських препаратів, серед яких антацидні, антисекреторні, обволікаючі, адсорбенти, гастропротекторні, антихелікобактерні засоби, препарати, що впливають на нервову систему та інші. Такий широкий арсенал ліків обумовлений особливостями захворювання: різноманітністю причин, частими рецидивами, необхідністю комбінованої терапії, у тому числі з включенням фітопрепаратів [1, 4, 5, 8, 9, 18, 21, 25, 29-32, 42, 44, 48, 49, 52].

Відомо, що застосування комплексної терапії на базі лікарських рослин у профілактичних цілях і для лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки є актуальним. Ефективність впливу на патогенез виразкоутворення здійснюється завдяки тому, що лікарські рослини містять складну композицію біологічно активних речовин (БАР), лікувальні властивості яких багатогранні [7, 10, 17, 18, 25, 36, 42].

БАР рослин, що впливають на шлунково-кишковий тракт, мають протизапальну, репаративну, обволікаючу, в'яжучу, антиоксидантну, мембраностабілізуючу дію, що й обумовлює можливість впливу на різні ланки патогенезу виразкової хвороби [14, 23, 25, 27-29, 35, 36, 43, 50].

Інтерес викликає можливість створення препаратів на основі БАР суцвіть липи серцелистої, так як сировинна база даної лікарської рослини в Україні велика, БАР, що входять до складу липи, нетоксичні, а також здавна відомий великий досвід застосування липи в народній медицині [11, 15, 19, 43, 50].

Здавна настої та відвари суцвіть липи застосовують головним чином як жарознижуючий і протизапальний засіб при грипі, застудних і респіраторних захворюваннях, бронхітах, інфекційних хворобах у дітей, невралгіях, циститах та ін. [34, 36].

Липовий цвіт використовують замість чаю для заварки у вигляді гарячого настою при гіпертонічній хворобі, судинних кризах, клімактеричних розладах. Цей напій сприяє рясному потовиділенню, виділенню хлоридів, зниженню артеріального тиску, діє заспокій-

А.Ю.Позднякова — аспірант кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

ливо. Липовим настоєм полощуть ротову порожнину при гострих та хронічних запальних процесах у ній. У вигляді припарок, примочок настої липового цвіту застосовують при невритах, невралгіях, опіках, виразках, захворюваннях суглобів, геморої. Настій квіток липи використовують для полоскання ротової порожнини при стоматитах і гінгівітах [28, 34, 36].

Галенові препарати суцвіть липи підвищують діурез, збільшують секрецію шлункового соку, стимулюють утворення жовчі і полегшують її надходження до дванадцятипалої кишки [33, 37]. Крім того, препарати суцвіть липи чинять м'яку седативну дію на центральну нервову систему, їх рекомендують при запаленні сечового міхура і нирок, при сольовому діатезі [11, 22], а у вигляді примочок і припарок застосовують при подагричних болях у суглобах. Існують дані, що препарати липи стабілізують нервову систему, перешкоджають втраті свідомості і знижують ризик епілептичних нападів, заспокоюють при істерії, неврозах [6, 15, 24, 35, 50].

Квітки липи мають багатий фітохімічний склад. Встановлено, що вони містять ефірну олію (близько 0,05%), до складу якої входить сесквітерпеновий спирт фарнезол — головний компонент ефірної олії, присутністю якого пояснюється запах свіжої сировини, а також тритерпеновий глікозид — тіліацин, що володіє фітонцидною активністю. Крім того, у цвіті липи містяться полісахариди (7-10%), що включають галактозу, глюкозу, рамнозу, арабінозу, ксилозу і галактуронову кислоту; макроелементи: калій, кальцій, магній, залізо; мікроелементи: марганець, мідь, цинк, кобальт, молібден, хром, алюміній, селен, нікель, стронцій, свинець, барій, іридій [15]. Цвіт липи містить значну кількість вільних цукрів, дубильних речовин, каротин, віск, фітонциди. Крім того, з квіток виділені тритерпенові сапоніни, флавоноїди в кількості 4-5% і аскорбінова кислота (31,6%) [19]. Є й інші компоненти, що обумовлюють дію липи, однак флавоноїди, полісахариди та ефірна олія відіграють основну роль [12, 22, 33, 34, 36, 37].

Відомо, що настої квіток липи мають протизапальну дію, обумовлену біофлавоноїдами, пригнічують переважно ексудативну фазу на різних моделях асептичного запалення, сприяють більш ранньому відмежуванню запального процесу від навколишньої тканини. Ефірні олії липи також мають протизапальну і антибактеріальну активність [6, 26, 40, 46, 47].

Слиз, що входить до складу БАР липи, володіє великою поглинаючою здатністю, внаслідок чого він адсорбує продукти життєдіяльності мікрофлори кишечника, компоненти їжі і травних соків, різні отрути. Покриваючи запалену тканину, слиз перешкоджає тепловіддачі і діє як зігріваючий компрес. Крім того, слизові речовини оберігають тканину від зовнішніх подразнень, внаслідок чого зменшується біль, знімаються спазми шлунково-кишкового тракту. Таким чином, створюються нормальні умови для роботи травного тракту [34, 35].

БАР липи взаємодіють з запаленою слизовою оболонкою шлунка, сприяють відновленню і регенерації слизового шару, викликають ущільнення протоплазми за рахунок денатурації білків, що знаходяться в слизу і тканинному ексудаті, сприяють утворенню щільного шару, який захищає нормальну і пошкоджену слизову оболонку від подразнення та інвазії патогенних бактерій. Вони також можуть знайти застосування як на початкових стадіях виразкової хвороби, так і в період загострення — в якості додаткового лікування в поєднанні з сильнодіючими речовинами, а на етапі протирецидивної терапії відхід від синтетичних ксенобіотиків цілком може бути виправданий [27, 47].

Важко переоцінити значення препаратів з рослин в періоди ремісії або стабілізації патологічного процесу, коли вони виступають в якості підтримуючої терапії, здійснюючи профілактику загострень. З урахуванням ефективності, переносимості та економічності препарати на основі БАР липи можуть успішно доповнити сучасну противиразкову фармакотерапію [27, 45].

У фазі загострення виразкової хвороби основне значення мають традиційні добре відомі синтетичні противиразкові лікарські препарати (блокатори H_2-гістамінових рецепторів, інгібітори H^+-K^+-АТФ-ази, антацидні лікарські засоби, антибіотики та ін.), а лікарським рослинам на цьому етапі відводять роль допоміжних засобів [4, 5, 20, 21, 31]. У гострому періоді хвороби застосовують рослини з гастропротекторною дією, що стимулюють продукцію захисного слизу, підсилюють процеси регенерації і диференціювання епітелію. Такими властивостями володіють флавоноїди, слиз, що містяться і в квітках липи серцелистої [16, 26, 27].

Репаративна дія лікарських рослин має значення не тільки в періоді загострення виразкової хвороби, але й при стиханні таких симптомів. У стимуляції загоєння виразок і ерозій слизової оболонки шлунка відіграють роль такі БАР липи, як ефірні олії. Вважають, що фітонцидна активність тіліацину є важливою в терапії виразкової хвороби шлунка, асоційованої з Helicobacter pylori [26]. Звичайно, для ерадикації інфекції оптимально використовувати синтетичні антимікробні препарати (колоїдний субцитрат вісмуту, метронідазол, антибіотики), однак лікарські рослини з антисептичною дією доцільно підключати як у фазі загострення, так і у фазі ремісії захворювання [27].

Таким чином, можна зробити висновок, що рослинні компоненти, які входять до складу липи серцелистої, забезпечують основні напрямки противиразкової терапії і здатні активно підсилювати продукцію захисного слизу, відновлювати структуру слизової оболонки шлунка, пригнічувати її запалення, активізувати регенерацію клітин епітелію слизової оболонки шлунка і, відповідно, стимулювати захисні фактори, що є перспективним для створення противиразкових препаратів на основі липи серцелистої.

Враховуючи вищевикладене, на базі НФаУ під керівництвом професора Дем'яненко В.Г. була проведена комплексна переробка суцвіть липи серцелистої та отримано екстракти: поліфенольний комплекс з суцвіть липи, ліпофільний комплекс з суцвіть липи і полісахаридний комплекс з суцвіть липи, що відрізняються способом отримання і складом БАР [41].

На теперішній час перспективним є проведення скринінгових досліджень даних екстрактів липи серцелистої як потенційних противиразкових засобів.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз даних літератури свідчить про актуальність і доцільність використання фітопрепаратів для лікування виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки.

2. Наведені дані свідчать про актуальність та патогенетичну виправданість створення противиразкових препаратів на основі БАР липи серцелистої з огляду на її фітохімічний склад.

3. Доцільним є проведення скринінгових досліджень різних екстрактів БАР липи серцелистої як потенційних противиразкових засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Баранская Е.К. //Consilium medicum. — 2002. — №2. — С. 26-33.*
2. *Бутов М.А. //Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — №5. — С. 5-9.*
3. *Васильев Ю.В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы H_2-рецепторов гистамина. — М.: Дубль Фрейг, 2002. — 93 с.*
4. *Васильев Ю.В. //Рус. мед. журн. — 2004. — №1. — С. 8-10.*
5. *Васильев Ю.В. //Рус. мед. журн. — 2009. — Т. 11, №1. — С. 33-35.*
6. *Вигівська О.А., Загородний М.І., Горчакова Н.О., Чекман І.С. //Ліки. — 2004. — №1-2. — С. 8-12.*
7. *Вознесенская Л.А., Лакшин А.А., Малиновская Н.К., Рапопорт С.И. //Рус. мед. журн. — 2005. — №1. — С. 16-19.*
8. *Воробьева Н.Ю. //Врач-аспирант. — 2005. — Вып. 1, №8. — С. 31-34.*
9. *Воробьева Н.Ю. Рационализация фармакотерапии и мониторинга язвенной патологии желудка с использованием информационных технологий : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Воронеж, 2006. — 19 с.*
10. *Герчиков Л.Н., Красников В.В. //Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 7, №5. — С. 74-76.*
11. *Грига І.В., Грига В.І., Гамор Ф.Д. Лікарські рослини у фармакології: Навч. посіб. з фітотерапії. — Ужгород: Закарпаття, 2001. — С. 107.*
12. *Гуляев В.Г., Лянцевич С.Ф., Гуляев П.В. //FIC Medical. — 2004. — С. 16-19.*
13. *Дятлов Н.М., Смирнов К.Н., Новиков Н.Т. Язвенная болезнь и симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. — С.Пб.: Изд-во "Питер", 2004. — 274 с.*
14. *Загородний М.І. //Лік. справа. — 2003. — С. 96-99.*
15. *Заупе Ю. Природа — наш доктор: лечение лек. раст. / Пер. с нем. Т.А.Власова. — М.: Кронпресс, 1994. — 304 с. Липа. — С. 118.*
16. *Зоря А.В. //Гастроентерологія: Міжвідомчий зб. — Вип. 31. — Дніпропетровськ, 2000. — С. 32-36.*
17. *Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. //РМЖ. — 2002. — Т. 4. — С. 1-4.*
18. *Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под общ. ред. В.Т.Ивашкина. — М.: Литтерра, 2003. — С. 38.*
19. *Ильина С. Двенадцать месяцев здоровья: Энциклопедия народ. медицины в 2-х т. — К.: Логос, 1998. — Т. 1. — 320 с.; Т. 2. — 352 с.*
20. *Исаков В.А. //Клиническая фармакол. и терапия. — 2004. — №1. — С. 23-26.*
21. *Исаков В.А. //Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — №3. — С. 40-43.*
22. *Іщенко М.В. //Фітотерапія. — 2005. — №4. — С. 66-67.*
23. *Киселева Т.Л. Разработка методологических подходов к созданию лекарственных средств природного происхождения на основе опыта традиционной медицины России: Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. — С.Пб., 2000. — 44 с.*
24. *Костинська Н.Е., Мельник А.И., Харченко Н.В. Гомеопатические препараты в гастроэнтерологии. — К., 1998. — С. 95.*
25. *Костинська Н.Е., Галушко Н.В. //Клінічна фармація. — 2001. — Т. 5, №1. — С. 28-31.*
26. *Крикова А.В., Ляхова Н.С., Давыдов В.С. и др. //Фармация. — 2006. — №2. — С. 36-37.*

27. Крылова С.Г. //Рос. аптеки. — 2007. — №2. — С. 24-26.
28. Куркин В.А. //Рос. аптеки. — 2006. — №6. — С. 12-14.
29. Лапина Т.Л. //Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — №1. — С. 21-27.
30. Лапина Т.Л. //Рус. мед. журн. — 2005. — №1. — С. 23-25.
31. Лапина Т.Л. //Рус. мед. журн. — 2006. — №2. — С. 114-116.
32. Лапина Т.Л. //Рус. мед. журн. — 2009. — №2. — С. 39-42.
33. Левицкий А.П. //Вісник стоматол. — 2001. — №1. — С. 71-76.
34. Лушпа В.І. //Фітотерапія в Україні. — 2001. — №3 (13). — С. 30-33.
35. Максютина Н.П., Комиссаренко Н.Ф., Прокопенко А.П. и др. Растительные лекарственные средства / Под ред. Н.П.Максютиной. — К.: Здоров'я, 1985. — 280 с. Липа сердцелистая. — С. 190.
36. Мамчур Ф.І. Довідник з фітотерапії. — К.: Здоров'я, 1984. — 264 с. Липа серце листа. — С. 232-233.
37. Марчишин С.М., Драпак М.І. //Фармац. журн. — 2009. — №1. — С. 123-126.
38. Минушкин О.Н. Язвенная болезнь. — М., 1995. — 152 с.
39. Митракова Н.Н. Клинико-патогенетическая роль биоаминных и иммунных нарушений в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни желудка: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Нижний Новгород, 2007. — 65 с.
40. Мойбенко А.А., Павлюченко В.Б., Даценко В.В. //Досл. біол. та мед. — 2003. — №1. — С. 72-79.
41. Патент на корисну модель "Спосіб комплексної переробки суцвіть липи" 36485, Україна, МПК А 61 К 36/73 (2008.01). — Заявл.: 21.05.08. Опубл.: 27.10.08. — Бюл. №20.
42. Садыкова У. Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [Электронный ресурс] / Умитжан Садыкова //Режим доступа к статье.: http://www.pharmnews.kz/kfv_db/Nomera226/ct4.html.
43. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Фитотерапия: Справочник по лек. растениям. — М.: Медицина, 1995. — 463 с. Липа сердцевидная. — С. 242-243.
44. Теплова Н.Н., Теплова Н.В. //Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 6, №2. — С. 68-70.
45. Швабе В.И. Гомеопатические лекарственные средства. — М., 1967. — 165 с.
46. Ярош А., Шаламай А., Бобков В. и др. //Вісник фармакол. та фармації. — 2003. — №11. — С. 18-24.
47. Beil W. //Arzneim. Forsch. — 1995. — №45. — P. 697-700.
48. Dorer M.S., Talarico S., Salama N.R. //PLoS Pathog. — 2009. — Vol. 5, №10. — P. 29-33.
49. Europen Helicobacter Pylori Stady Group. Current Europent concepts on the menagement of Helicobacter Pylori infection. The Magastricht Consensus Report //GUT. — 1997. — Vol. 41, Suppl. 2. — P. 8-13.
50. Hershoff A., Rotelli A. Herbal remedies. — New York: Avery, 2001. — P. 112; 206.
51. Levenstein S. //Psychosom. Med. — 2000. — Vol. 62, №2. — P. 176-185.
52. Thorens J. //Gut. — 1996. — Vol. 39, №l. — P. 54-59.

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

Надійшла до редакції 01.06.2009 р.

ВКЛАД ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ У ЗАГАЛЬНИЙ ЕФЕКТ ЙОГО КОМБІНАЦІЙ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА МЕТАБОЛІЗМ МАКРОМОЛЕКУЛ ТА МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН З КОРТИКОСТЕРОЇДНОЮ ДИСТРОФІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

В.О.Туляков

ДУ "Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України"

Ключові слова: глюкозамін; парацетамол; макромолекули; запалення; дистрофія

Порівняльний аналіз біохімічних показників метаболізму макромолекул матриксу сполучної тканини та маркерів запалення у білих щурів із кортикостероїдною дистрофією, пролікованих комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом, у інтервалі співвідношень 8:1-1:1 в дозі 50 мг/кг, а також аналогічних тварин, що отримували в якості лікування тільки парацетамол у відповідних дозах, показав, що доповнення глюкозаміну гідрохлоридом схеми лікування тварин, яка включала в себе парацетамол, призводило тільки до пригнічення активності лужної фосфатази в сироватці крові, що в умовах розвитку дистрофічних змін у суглобовому хрящі можна розцінювати як пригнічення патологічної перебудови підлеглої хрящу кісткової тканини. Зроблене припущення, що найбільш дієві механізми впливу глюкозаміну гідрохлориду на перебіг дистрофічного процесу лежать за межами його дії на метаболізм неколагенових білків та поза прямим пригніченням ним вторинних запальних процесів у дистрофічній сполучній тканині.

Успішність лікування остеоартрозів залежить від багатьох чинників (локалізації процесу, ступеня виразності дегенеративних змін, причини болю), але і при їх урахуванні результат лікування важко передбачити. На практиці пацієнту з остеоартрозом пропонується стандартна схема лікування, що включає нестероїдні протизапальні препарати, і тривалий прийом повільно діючих симптомодифікуючих препаратів (хондропротекторів) [1].

В іноземній літературі паралельно використовують терміни "остеоартрит" і "остеоартроз", що визначає важливість запалення в патогенезі захворювання [8].

Метою сучасних методів терапії остеоартрозу є зменшення больового синдрому, поліпшення функції уражених суглобів, а також запобігання або уповільнення прогресування захворювання [3].

Основою патогенетичної терапії остеоартрозу є препарати на основі глюкозаміну, що модифікують перебіг захворювання [11]. Глюкозамін стимулює синтез фізіологічних протеогліканів і знижує активність катаболічних ферментів у хрящі, зокрема матриксних металопротеаз [10]. Краща біодоступність та фізико-хімічні властивості характерні для глюкозаміну гідрохлориду. Оскільки нестероїдні протизапальні препарати самі по собі пригнічують біосинтез протеогліканів сполучної тканини і посилюють прояви дистрофії, європейські артрологи рекомендують більш активно використовувати при остеоартрозі аналгетичні препарати [6].

Серед медикаментозних методів лікування остеоартрозу препаратом першої лінії є парацетамол, який показаний пацієнтам із слабко або помірно вираженим больовим синдромом і наявністю великої кількості чинників ризику розвитку побічних ефектів [11].

Матеріали та методи

Кортикостероїдну дистрофію у 48 експериментальних білих щурів-самців лінії Вістар 3-місячного віку з масою тіла 180-200 г моделювали за методом R.G.Gray, N.LGottlieb [9] з нашими модифікаціями, що полягали в зменшенні добової дози гідрокортизону ацетату до 200 мг/кг і збільшенні тривалості введення до 14 діб. Тварини, випадковим чином розділені на 8 груп, після відтворення моделі кортикостероїдної дистрофії одержували відповідно наступне лікування: парацетамол

В.О.Туляков — канд. фармац. наук, старший науковий співробітник відділу лабораторної діагностики та імунології з клініко-діагностичною лабораторією ДУ "Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України" (м. Харків)

у дозах 5 мг/кг (приблизно складає 1/8 середньої терапевтичної дози із перерахуванням на організм щурів), 10 мг/кг (приблизно 1/4 середньої терапевтичної дози), 20 мг/кг (приблизно 1/2 середньої терапевтичної дози, комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом і співвідношенням інгредієнтів 1:1; 2:1; 4:1 та 8:1 в дозі 50 мг/кг. Контрольна група замість лікування одержувала 0,5 мл фізіологічного розчину. Субстанції і комбінації вводили внутрішньошлунково один раз на добу у водному розчині або суспензії без стабілізатора протягом 21 доби. Паралельно у якості інтактного контролю досліджували групу з 6-ти тварин без моделювання кортикостероїдної дистрофії. Після закінчення експерименту всіх дослідних тварин забивали декапітацією під ефірним наркозом. При забої проводили забір крові і хрящового покриття кульшових, плечових і колінних суглобів.

Ефективність досліджуваних композицій вивчали з використанням комплексу біохімічних методів оцінки стану сполучної тканини, у тому числі показників, які характеризують метаболізм неколагенових білків за рівнем вмісту тирозину в хрящовій тканині суглобів, визначений за Л.І.Слуцьким [5], вуглеводно-білкових сполук суглобного хряща за кількістю гексозамінів, визначених за N.F.Boas [7], а також маркерів запальних процесів — вміст сіалових кислот та глікопротеїнів у сироватці крові [2]. Зазначені метаболіти служать маркерами перебігу запальних процесів. Для оцінки інтенсивності запалення також використовували визначення активності лужної фосфатази в сироватці крові за методом Боданського [2].

Результати біохімічних досліджень були статистично оброблені за допомогою пакету програм Microsoft Excel із використанням t-критерію Стьюдента з визначенням середніх арифметичних, стандартного відхилення і вірогідності ряду. Після цього результати рядів експериментальних груп порівнювали з даними контрольної групи, а також між собою. Статистично достовірним вважали розходження при $P<0,05$ і менше [4].

Результати та їх обговорення

Для визначення вкладу глюкозаміну гідрохлориду до загального ефекту комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом біохімічні показники експериментальних тварин з кортикостероїдною дистрофією, що отримували у якості лікування комбінацію глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 8:1, в якій при дозі 50 мг/кг були присутні 44,5 мг/кг глюкозаміну, а також 5,5 мг/кг парацетамолу, порівнювали з показниками щурів, які були проліковані парацетамолом у дозі 5 мг/кг. Відповідно вплив комбінації із співвідношенням 4:1, що складається з 40 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду і 10 мг/кг парацетамолу, порівнювали з впливом 10 мг/кг парацетамолу, вплив комбінації 2:1 (33 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду + 16 мг/кг парацетамолу), а також ефект комбінації із співвідношенням компонентів 1:1 (25 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду + 25 мг/кг парацетамолу) порівнювали з впливом парацетамолу у найбільш близькій співставимій дозі 20 мг/кг.

У цілому після лікування експериментальних тварин як комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом, так і парацетамолом без глюкозаміну гідрохлориду в обміні макромолекул сполучної тканини спостерігалося превалювання анаболічних процесів над катаболічними, що свідчить про наявність хондропротекторного ефекту у даних сполук і комбінацій.

При порівнянні показників тварин, пролікованих тільки парацетамолом у дозі 5 мг/кг, з параметрами щурів, що отримували комбінацію глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 8:1 у дозі 50 мг/кг, відзначено, що при додаванні до схеми лікування парацетамолом глюкозаміну гідрохлориду метаболізм макромолекул як не колагенових білків, так і вуглеводно-білкових сполук не зазнавав суттєвих змін (див. табл.).

Під впливом доповнення схеми лікування піддослідних тварин глюкозаміну гідрохлоридом спостерігалося суттєве зниження в їх сироватці крові активності лужної фосфатази на 29,50% (3,574±0,197 ммоль/л•год проти 5,067±0,187 ммоль/л•год) (табл.). Це може свідчити про пригнічення у присутності глюкозаміну гідрохлориду перебудови субхондральної кістки з хрящовим покриттям, що звичайно супроводжується розвитком дистрофічних процесів у синовіальних суглобах. Тому зазначені зміни можна розцінювати як непряму ознаку позитивного ефекту глюкозаміну гідрохлориду на перебіг дистрофічного процесу в уражених суглобах.

Запальні процеси в даних умовах не зазнали істотних змін, що виразилося в недостовірних змінах результатів біохімічних аналізів. Так, під впливом глюкозаміну спостерігалися лише тенденції до зниження вмісту глікопротеїнів у сироватці крові, які характеризують як запалення, так і загальний рівень інтоксикації. Одночасно мав тенденцію до зниження і вміст сіалових кислот — маркерів запалення в опорно-руховій системі.

При розгляді відмінностей біохімічних показників метаболізму сполучної тканини пари комбінація глюкозаміну гідрохлориду + парацетамол із співвідношенням компонентів 4:1 в дозі 50 мг/кг — парацетамол у дозі 10 мг/кг в результаті додавання до парацетамолу глюкозаміну гідрохлориду зафіксована тенденція до меншого накопичення вуглеводно-білкових сполук у суглобовому хрящі, ніж при лікуванні тварин тільки парацетамолом.

Доповнення схеми лікування експериментальних тварин глюкозаміну гідрохлоридом у даній парі порівняння викликало ще більше, ніж у попередній зниження активності лужної фосфатази в

Таблиця

Різниця (%) та достовірність (Р) вмісту головних метаболітів макромолекул у хрящі суглобів, маркерів запалення та активність лужної фосфатази в сироватці крові експериментальних тварин із кортикостероїдною дистрофією, пролікованих комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом, по відношенню до такого у тварин, пролікованих парацетамолом у співставимих дозах

Умови досліду 1, n=6 у кожній групі	Умови досліду 2, n=6 у кожній групі	У сироватці крові			У хрящі суглобів	
		вміст глікопротеїнів	вміст сіалових кислот	активність лужної фосфатази	вміст тирозину	вміст гексозамінів
Парацетамол, 5 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 8:1, 50 мг/кг	+16,00% p>0,05	-12,10% p>0,05	-29,50% p<0,001	-14,60% p>0,05	-22,50% p>0,05
Парацетамол, 10 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 4:1, 50 мг/кг	-2,70% p>0,05	-3,20% p>0,05	-34,30% p<0,001	+6,10% p>0,05	-32,00% p>0,05
Парацетамол, 20 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 2:1, 50 мг/кг	-2,10% p>0,05	-3,40% p>0,05	+1,50% p>0,05	-4,40% p>0,05	-3,90% p>0,05
Парацетамол, 20 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 1:1, 50 мг/кг	-0,10% p>0,05	-1,50% p>0,05	+3,35% p>0,05	0,00% p>0,05	-10,90% p>0,05

сироватці крові на 34,30% (3,726± ±0,173 ммоль/л•год проти 4,988± ±0,207 ммоль/л•год) (табл.).

Маркери запалення в даному випадку не зазнавали помітних змін залежно від присутності глюкозаміну гідрохлориду у вживаному складі, що свідчить про те, що парацетамол досяг своїх максимальних можливостей у напрямку розвитку протизапальної дії, і подальше посилення протизапальної активності за допомогою застосування тільки парацетамолу неможливе навіть і у присутності глюкозаміну гідрохлориду.

Порівняння біохімічних показників тварин з кортикостероїдною дистрофією, пролікованих комбінацією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 2:1 в дозі 50 мг/кг, в якій на глюкозаміну гідрохлорид припадало 34 мг/кг, на парацетамол — 16 мг/кг, з такими у тварин, які одержували як лікування тільки парацетамол у дозі 20 мг/кг, показало практично повну відсутність достовірних відмінностей між порівнюваними групами.

При порівнянні ефекту комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом 1:1, в якій на кожен компонент припадало по 25 мг/кг, та впливу парацетамолу в дозі 20 мг/кг також відмічена відсутність достовірних відмінностей між даними вказаних груп.

ВИСНОВКИ

1. Порівняльний аналіз біохімічних показників метаболізму макромолекул матриксу сполучної тканини та маркерів запалення у білих щурів із кортикостероїдною дистрофією, пролікованих комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у інтервалі співвідношень 8:1-1:1 у дозі 50 мг/кг, а також у аналогічних тварин, які отримували у якості лікування тільки парацетамол у відповідних дозах, показав, що доповнення глюкозаміну гідрохлоридом схеми лікування тварин, що включала в себе парацетамол, призводило тільки до пригнічення активності лужної фосфатази в сироватці крові, що в умовах розвитку дистрофічних змін у суглобовому хрящі можна розцінювати як пригнічення патологічної перебудови підлеглої хрящу кісткової тканини.

2. Найбільш дієві механізми дії глюкозаміну гідрохлориду на перебіг дистрофічного процесу лежать за межами впливу на метаболізм неколагенових білків та поза прямим пригніченням вторинних запальних процесів у дистрофічній сполучній тканині.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Беленький А.Г. //Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, №8. — С. 588-592.*
2. *Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справ. в 2-х т. — Т. 1. — Мн: Интерсервис, 2003. — 495 с.*

3. *Корж Н.А., Хвисюк А.Н., Дедух Н.В. и др. Остеоартроз. Консервативная терапия / Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.*
4. *Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.*
5. *Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. — Л.: Медицина, 1969. — 375 с.*
6. *Bjordal J.M., Ljunggren A.E., Klovning A., Slinrdal L. //Br. Med. J. — 2004. — Vol. 329. — P. 1317-1322.*
7. *Boas N.F. //J. Biol. Chem. — 1953. — Vol. 204, №2. — P. 553-562.*
8. *Clegg O.O., Reda D.J., Harris C. et al. //New Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 795-808.*
9. *Gray R.G., Gottlieb N.L. //Clin. Orthop. Rel. Res. — 1983. — №177. — P. 235-263.*
10. *Persiani S., Roda E., Rovati L.C. et al. //Ostoeoarthritis Cartilage. — 2005. — Vol. 13. — P. 1041-1049.*
11. *Tiraloche G., Girard C., Chouinard L. et al. //Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52. — P. 1118-1128.*
12. *Zhang W. //Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64. — P. 669-681.*

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 80. Тел. (57) 704-14-72.
ДУ "Інститут патології хребта та суглобів
ім. проф. М.І.Ситенка АМН України"

Надійшла до редакції 22.01.2010 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **фузафунгін** (Препарати, які застосовуються при захворюваннях горла. Антибіотики. Код АТС R02A B03)

Хворій К. (19 років) з діагнозом ларингофаринтіт було призначено препарат, який містить фузафунгін (інгаляційно, 1 доза 4 рази на добу). Через 5 днів від початку прийому препарату, який містить фузафунгін, у хворої виникли нападоподібний кашель, задуха, запаморочення, відчуття нестачі повітря, слібкість. Після відміни препарату, який містить фузафунгін, зазначені явища минули без наслідків.

Інформація надійшла від регіонального відділення по АР Крим "Державний фармакологічний центр" МОЗ України

VII НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЇЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

15-17 вересня 2010 року

Організатори з'їзду:
- Міністерство охорони здоров'я України
- Міністерство освіти і науки України
- Національна академія наук України
- Академія медичних наук України
- Фармацевтична асоціація України
- Харківська обласна державна адміністрація
- Харківська обласна рада
- Харківська міська рада
- Національний фармацевтичний університет
- Громадська організація "Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників"

Шановні колеги!

Організаційний комітет запрошує Вас взяти участь у роботі **VII Національного з'їзду фармацевтів України**, який відбудеться **15-17 вересня 2010 року** у м. Харкові на базі Національного фармацевтичного університету (реєстраційне посвідчення № 339 від 30 червня 2009 р.).

У рамках з'їзду буде проведена **науково-практична конференція "Фармація України. Погляд у майбутнє"**.

Мета з'їзду: підведення підсумків, обговорення та затвердження концепції розвитку фармацевтичної галузі України на 2010-2015 рр., прийняття Етичного кодексу фармацевтичного працівника України.

Робочі мови з'їзду: українська, російська, англійська.

Делегати з'їзду обираються на регіональних конференціях згідно з положенням і квотами, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України та Фармацевтичною асоціацією України. Конференції щодо вибору делегатів проводяться до 19 квітня 2010 року регіональними інспекціями з контролю якості лікарських засобів та регіональними асоціаціями фармацевтичних працівників.

ОРІЄНТОВНА ПРОГРАМА З'ЇЗДУ:

15 вересня 2010 року — відкриття VII Національного з'їзду фармацевтів України та пленарне засідання з обговорення концепції розвитку фармацевтичної галузі України на 2010-2015 рр. і Етичного кодексу фармацевтичного працівника України.

16 вересня 2010 року — пленарні засідання з'їзду.

17 вересня 2010 року — науково-практична конференція "Фармація України. Погляд у майбутнє".

ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ВНЕСОК ЗА УЧАСТЬ У VII НАЦІОНАЛЬНОМУ З'ЇЗДІ ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

Організаційний внесок для одного делегата складає 1970 грн (у тому числі ПДВ 328 грн 33 коп.). Організаційний внесок не передбачає оплати за проживання.

Особи, які не є делегатами з'їзду, можуть взяти участь у його роботі (без права голосування) за умови сплати організаційного внеску у розмірі 1970 грн (у тому числі ПДВ 328 грн 33 коп.). Їм гарантується участь у всіх заходах і отримання матеріалів наравні з делегатами з'їзду.

Організаційний внесок гарантує:
- участь у пленарних засіданнях і науково-практичній конференції;
- одержання інформаційних і робочих матеріалів з'їзду;
- одержання делегатського кейса;
- одержання ексклюзивних видань, підготовлених до VII Національного з'їзду фармацевтів України;
- присутність на концертній програмі;
- участь у фуршетах під час роботи з'їзду;
- одержання сертифіката учасника з'їзду;
- участь в екскурсійній програмі;
- транспортні послуги.

Для участі тільки у науково-практичній конференції "Фармація України. Погляд у майбутнє" організаційний внесок для одного учасника складає 400 грн (у тому числі ПДВ 66 грн 67 коп.), який гарантує

одержання інформаційних і робочих матеріалів VII Національного з'їзду фармацевтів України, участь у роботі секційних засідань, одержання сертифіката учасника науково-практичної конференції.

НАПРЯМКИ РОБОТИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ:

- Спрямований синтез біологічно активних речовин і створення на їх основі лікарських субстанцій.
- Фармацевтичний, фізичний та хіміко-токсикологічний аналіз.
- Нанотехнології у фармації.
- Сучасні методи дослідження рослинної лікарської сировини, проблеми створення та стандартизації фітопрепаратів.
- Актуальні проблеми сучасної технології ліків та екстемпоральної рецептури.
- Апітерапія.
- Створення гомеопатичних лікарських засобів.
- Розробка складу та технології ветеринарних засобів.
- Біофармація.
- Сьогодення та майбутнє фармацевтичної промисловості України. Сучасні аспекти розробки та промислового виробництва фармацевтичних препаратів. Біотехнологія у фармації.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів.
- Клінічні випробування лікарських засобів в Україні.
- Фармацевтична опіка з позиції доказової медицини. Роль клінічного провізора у сучасних умовах фармацевтичного ринку.
- Виробник — дистриб'ютор — аптека: трансформація та нова економічна взаємодія.
- Маркетинг, менеджмент і фармакоекономіка на етапах створення, реалізації та використання лікарських засобів.
- Фармацевтичне право, судова фармація та доказова фармація в системі правовідносин.
- Управління якістю у галузі створення, виробництва та обігу лікарських засобів.
- Розвиток фармацевтичної освіти в Україні та упровадження положень Болонської декларації у навчальний процес.
- Інформаційні технології у фармації. Дослідження взаємодії електромагнітного випромінювання з речовиною.

ПУБЛІКАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ

Матеріали науково-практичної конференції будуть опубліковані у збірнику матеріалів VII Національного з'їзду фармацевтів України.

Текст повідомлення (одна повна або дві повні сторінки) друкується на аркуші формату А4 (ширина полів: ліве, праве, верхнє — по 2 см, нижнє — 3 см); шрифт Times New Roman, розмір — 12; інтервал — 1,1.

Прохання дотримуватися наведеної структури:

- зверху по центру без відступу першого рядка:
  НАЗВА ПОВІДОМЛЕННЯ ВЕЛИКИМИ ЛІТЕРАМИ (жирним шрифтом);
- прізвище та ініціали авторів;
- назва організації/наукової установи;
- через рядок друкується основний текст повідомлення (відступ першого рядка 1,25 см; вирівнювання по ширині, автоматичне розставляння переносів).

Усі матеріали подаються у 2-х примірниках і супроводжуються направленням від організації, в якій виконано роботу, експертним висновком, що дозволяє відкриту публікацію, та копією квитанції про оплату публікації матеріалів (або участі у з'їзді чи конференції). Другий примірник підписується всіма авторами.

До друкованого варіанту матеріалів додається електронна копія — файл, виконаний у редакторі MS Word з розширенням RTF. Кожне повідомлення оформляється у вигляді окремого файлу, названого за прізвищем першого автора (якщо автор подає більше однієї роботи, до прізвища додається її порядковий номер). Файли слід надсилати разом з паперовим варіантом або електронною поштою доданим файлом, обов'язково вказуючи у темі повідомлення "Тези".

Оплата за публікацію однієї сторінки матеріалів складає 48 грн (у тому числі ПДВ 8 грн).

Особи, які сплатили організаційний внесок за участь у з'їзді або науковій конференції, звільняються від оплати за публікацію матеріалів.

Матеріали надсилати не пізніше 31 травня 2010 р. за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, науковий відділ НФаУ, контактний телефон/факс: (057) 706-30-71, e-mail: nauka@ukrfa.kharkov.ua (обов'язково вказувати у темі повідомлення "Тези").

Матеріали, оформлені з порушенням вищезазначених вимог, розглядатися та публікуватися не будуть!!!

До уваги учасників!

Фінансові зобов'язання з організації та проведення VII Національного з'їзду фармацевтів України покладені на громадську організацію "Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників".

Банківські реквізити для оплати:

- *за участь у з'їзді;*
- *за участь у конференції;*
- *за публікацію матеріалів:*

р/р 26001257500011 у АКБ "Базис"
МФО 351760, код 33481466

Одержувач:

Громадська організація "Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників"

Призначення платежу:

- організаційний внесок на проведення з'їзду;
- організаційний внесок на проведення конференції;
- за публікацію матеріалів.

При сплаті обов'язково вказувати "у тому числі ПДВ"

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПОНСОРІВ

З питань надання благодійної допомоги звертатися до відповідального секретаря VII Національного з'їзду фармацевтів України.

Гарантії спонсорам:

- можливість розповсюдження рекламної продукції фірми разом з інформаційними та робочими матеріалами з'їзду;
- розміщення логотипу спонсора на банерах та в усіх виданнях VII Національного з'їзду фармацевтів України;
- можливість організації науково-практичних семінарів та лекцій;
- участь у всіх заходах і отримання матеріалів нарівні з делегатами з'їзду.

ОРГКОМІТЕТ VII НАЦІОНАЛЬНОГО З'ЇЗДУ ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, відповідальний секретар оргкомітету VII Національного з'їзду фармацевтів України Котвіцька Алла Анатоліївна.

тел.: +38 (057) 758-82-01
тел./факс: +38 (057) 758-82-02
E-mail з'їзду: pharmcongress@ukr.net

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ "КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ"

1. Журнал видається чотири рази на рік українською мовою.

2. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 6 сторінок), присвячені проблемам клінічної фармації. Перевага в опублікуванні надається статтям з клінічної фармакології, фармацевтичної опіки, фармакоекономіки, лабораторної діагностики та біофармацевтичних досліджень. Сторінки журналу надаються також матеріалам з клінічної токсикології, побічної дії ліків та фармакотерапії. Експериментальні роботи з фармакології можуть бути надруковані у випадку розгляду даної проблеми сумісно з клінічними аспектами.

3. Текст статті друкується кеглем №14 через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва — 3 см, справа — 1 см, зверху та знизу — по 2 см) і починається з таких даних: назви статті, ініціалів та прізвищ всіх авторів, назви організацій, у яких виконана робота, переліку ключових слів (понять) у кількості 4-6.

4. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті:

4.1. Вступ. Містить короткий огляд раніше надрукованих робіт у досліджуваній галузі, зазначається актуальність тематики, мета роботи.

4.2. Матеріали та методи (Пацієнти та методи).

4.3. Результати та їх обговорення. Містять результати досліджень, зроблених автором.

4.4. Висновки.

4.5. Перелік використаної літератури, розташованої за алфавітом (спочатку кирилиця, потім — латинський шрифт).

5. Стаття супроводжується трьома рефератами українською, російською та англійською мовами у вигляді розширеної анотації обсягом 2/3 сторінки машинописного тексту. Реферати повинні містити індекс УДК, назву статті, ініціали та прізвища всіх авторів.

6. Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw 10; Chem Win, ISISdraw; діаграми та рисунки — у форматі Excel або Corel Draw 10; рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300-600dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром 5,5 см, 11,5 см або 17,4 см.

7. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

8. Рисунки та підписи до них виконують окремо один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотній стороні кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а в разі необхідності — верх і низ.

9. Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах і мати нумерацію і заголовки. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

10. Список літератури оформляється у відповідності до ДОСТу 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — у відповідності з ДОСТ 7.12-77 та 7.11-78.

10.1. Пристатейний список літератури повинен містити публікації за останні 10 років. Більш ранні публікації допускаються лише в особливих випадках.

10.2. В оригінальних роботах цитують не більше 15 праць, а в оглядах — до 50.

10.3. До списку літератури не включаються роботи, які ще не були надруковані.

10.4. Список літератури друкується на окремому аркуші.

10.5. У рукопису відсилки на літературу даються у квадратних дужках згідно зі списком літератури.

10.6. Нумерація джерел у списку літератури здійснюється в алфавітному порядку.

10.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються в хронологічному порядку стосовно дати їх публікацій.

10.8. На кожну роботу у списку літератури повинна бути зроблена відсилка в тексті рукопису.

10.8.1. Якщо стаття написана одним, двома, трьома або чотирма авторами, вказують всіх авторів і розміщують їх прізвища за алфавітом, починаючи з прізвища першого автора.

10.8.2. Якщо стаття написана колективом авторів, яких більше чотирьох, то наводять прізвища трьох авторів, а далі пишуть: "та ін.".

Приклади: *Парновський Б.Л. // Вісник фармації. — 1993. — №1(2). — С. 143-145.*

Soczewinsky E., Matysik C. //J. Chromatogr. — 1986. — Vol. 32, №3. — P. 458-471.

Гринкевич Н.И., Самылина И.А., Ермакова В.А. и др. //Фармация. — 1987. — №4. — С. 6-11.

10.8.3. У статтях зі збірників вказують вихідні дані у такій послідовності:

Приклад: *Прохватило Е.И. //Тез. докл. конф. молодых ученых и специалистов, 23-24 апр. 1991 г. — Х., 1991. — С. 6.*

10.8.4. Вихідні дані монографій вказують у такому порядку:

Приклад: *Пальм В.А. Основы количественной теории органических реакций. — Л.: Химия, 1977. — 359 с.*

Андронати С.А. Гидазепам. — К.: Наукова думка, 1992. — 200 с.

10.8.5. У монографіях, написаних колективом від двох до чотирьох авторів, вказуються прізвища всіх авторів. Така монографія у бібліографічному списку розміщується в алфавітному порядку за прізвищем першого автора.

Приклад: *Ефимов А.С., Германюк Я.Л., Генес С.Г. Сахарный диабет. — К.: Здоров'я, 1983. — 224 с.*

10.8.6. Монографії, написані колективом більше чотирьох авторів, розміщують у списку літератури за прізвищем першого автора, потім наводять прізвища ще двох авторів, а далі пишуть: "та ін." Назву книги та її вихідні дані оформляють у відповідності до п. 10.8.4.

10.8.7. У монографіях іноземних авторів, виданих російською мовою, після заголовка книги ставлять двокрапку і вказують прізвище автора та з якої мови зроблено переклад.

10.8.8. Титульних редакторів книг (вітчизняних та іноземних) вказують слідом за заголовком книги через косу риску після слів: "Под ред., Ed., Hrsg." (відповідно до видань російською, англійською та німецькою мовами). Ініціали проставляють перед прізвищем редактора.

Приклади: *Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. Руководство по анализу органических соединений, в том числе лекарственных веществ: Пер. с нем. / Под ред. А.Б.Томчина. — Л. — ЛО: Химия, 1981. — 621 с.*

Терапевтический справочник Вашингтонского университета: Пер. с англ./ Под ред. М.Вудли, А.Уэлана. — М.: Практика, 1995. — 832 с.

10.8.9. При описанні дисертації та автореферату дисертації проставляють послідовно такі вихідні дані:

Приклади: *Тихонов А.И. Разработка технологии и исследование лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса: Автореф. дисс. ... д-ра. фарм. наук. — Х., 1983. — 45 с.*

Коваленко С.М. Синтез, будова та властивості дво- і триланкових ансамблів циклів з термінальними кумариновими ланками: Дис. ... д-ра хім. наук. — Х., 1993. — 452 с.

10.8.10. Опис авторських свідоцтв і патентів здійснюють у такій послідовності:

Приклади: *А.с. 1489778 СССР, МКИ^3 А 61 К 31/425 //Открытия. Изобретения. — 1989. — №24.*

Пат. 1741, Україна, МКИ^3 А 61 К 35/64. — Опубл. 25.10.94. — Бюл. №3.

10.8.11. Опис депонованих рукописів здійснюють таким чином:

Приклад: *Гайдукевич А.Н., Свечникова Е.Н., Костина Т.А. //Деп. в УкрНИИНТИ 19.02.90. №266-Ук90 (Харьк. гос. фарм. ин-т). — Х., 1990. — 4 с.*

11. Усі матеріали подаються до редакції у двох екземплярах і супроводжуються експертним висновком, який дозволяє відкриту публікацію. Другий екземпляр статті підписується всіма авторами.

12. Стаття супроводжується направленням від організації, в якій виконана робота, на ім'я головного редактора.

13. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: учене звання, учений ступінь; прізвище, ім'я та по батькові (повністю); місце роботи та посаду, яку обіймає автор; адресу для листування, номери телефонів і факсів, E-mail.

14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.

15. Статті, відіслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання. В авторській коректурі допускається виправлення лише помилок набору.

16. До друкованого варіанту статті (2 екз.) додається електронна копія на дискеті у форматі MS Word.

ЗМІСТ

НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ СУЧАСНИХ СКЛАДОВИХ ФАРМАЦІЇ, СПРЯМОВАНИХ НА КІНЦЕВОГО СПОЖИВАЧА
Б.П.Громовик, В.В.Пропіснова, І.А.Зупанець 3-6

ФАРМАКОКІНЕТИКА

ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНИХ РІДИН У ЛАБОРАТОРНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ОТРУЄНЬ ТРАЗОДОНОМ
С.В.Баюрка, С.А.Карпушина 8-11

ПОРІВНЯЛЬНА ФАРМАКОКІНЕТИКА НОВОГО АНТИГІПОКСАНТА — МІГУ-2 НА ЕТАПІ ЕКСКРЕЦІЇ В НОРМІ ТА ПРИ ГІПОКСИЧНОМУ СИНДРОМІ
В.Д.Лук'янчук, Н.В.Вітохіна, Д.С.Кравець 12-15

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

ВПЛИВ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ФАРМАКОТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, АСОЦІЙОВАНУ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ
О.М.Нальотова 16-20

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

ДОСЛІДЖЕННЯ СПОЖИВАННЯ АНТИБІОТИКІВ ГРУПИ ЦЕФАЛОСПОРИНІВ, ПРЕДСТАВЛЕНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ
Л.В.Яковлєва, О.В.Матвєєва, Н.О.Матяшова 22-26

АНАЛІЗ РИНКУ ПОЛІВІТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ
Л.І.Вишневська, К.О.Хохлова 27-30

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕФРАКЦІЇ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ ТА КОЛАГЕНУ ЯК ПОКАЗНИКІВ ХОНДРОМОДУЛЮЮЧОЇ ДІЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ АМІНОЦУКРІВ — ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ ТА ФЛАВОНОЇДУ КВЕРЦЕТИНУ У ЩУРІВ З ПОСТТРАВМАТИЧНИМ ОСТЕОАРТРИТОМ
К.О.Зупанець, Н.В.Дєдух, С.Б.Попов, І.А.Отрішко 32-37

АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ КОНЦЕНТРАТУ БІОФЛАВОНОЇДІВ "ЕНОАНТ" ПРИ АЛКОГОЛЬНОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ
А.А.Бабанін, Г.М.Захарова, Т.В.Семенова, Є.Н.Нестеров, О.І.Коняєва, В.Б.Каліберденко, О.Л.Малєв 38-41

ВПЛИВ ДЕЯКИХ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ВЛАСТИВОСТІ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ БЕНЗАЛКОНІЮ ХЛОРИДУ
М.О.Ляпунов, О.В.Пуртов, Н.С.Нікітіна, Т.В.Дєєва, О.В.Дунай 42-48

БІОХЕМІЛЮМІНІСЦЕНТНИЙ ПРОФІЛЬ СИРОВАТКИ КРОВІ ТВАРИН ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КОРВІТИНУ ЗА УМОВ КАЛОВОГО ПЕРИТОНІТУ
В.В.Деркачевська 49-52

ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ОБМІН ВУГЛЕВОДІВ ЗА УМОВ ЗМІНЕНОГО ФОТОПЕРІОДУ
О.Ю.Кушнір, І.Ф.Мещишен, І.М.Яремій 53-55

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИСУДОМНОЇ ДІЇ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1
К.Г.Щокіна, С.Ю.Штриголь, О.М.Іщенко 56-60

РОЛЬ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ЛИПИ СЕРЦЕЛИСТОЇ У ЛІКУВАННІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ
А.Ю.Позднякова, Т.О.Куценко 61-64

ВКЛАД ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ У ЗАГАЛЬНИЙ ЕФЕКТ ЙОГО КОМБІНАЦІЙ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА МЕТАБОЛІЗМ МАКРОМОЛЕКУЛ ТА МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН З КОРТИКОСТЕРОЇДНОЮ ДИСТРОФІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ
В.О.Туляков 65-68

РЕФЕРАТИ 70-76

VII НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЇЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ. Інформаційне повідомлення 77

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ "КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ" 80-81

CONTENTS

THE SCIENTIFIC BASIS OF RELATIONSHIP OF THE MODERN PHARMACY COMPONENTS DIRECTED TO THE END CONSUMER
B.P.Gromovik, V.V.Propisnova, I.A.Zupanets 3-6

CHEMICAL AND TOXICOLOGICAL RESEARCH OF BIOLOGICAL FLUIDS IN LABORATORY DIAGNOSIS OF TRAZODONE POISONINGS
S.V.Bayurka, S.A.Karpushina 8-11

COMPARATIVE PHARMACOKINETICS OF A NEW ANTIHYPOXANT — MIGU-2 AT THE EXCRETION PHASE WITHOUT PATHOLOGY AND IN HYPOXIC SYNDROME
V.D.Lukyanchuk, N.V.Vitokhina, D.S.Kravets 12-15

THE INFLUENCE OF DIFFERENT TYPES OF PHARMACOTHERAPY ON INDEXES OF BLOOD PRESSURE DAILY PROFILE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH INSULIN RESISTANCE
O.M.Nalyotova 16-20

RESEARCH OF CONSUMPTION OF CEPHALOSPORINS GROUP ANTIBIOTICS AT THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE
L.V.Yakovleva, O.V.Matveeva, N.A.Matyashova 22-26

THE MARKET ANALYSIS OF MULTIVITAMINS FOR OPHTHALMOLOGY
L.I.Vishnevska, K.O.Khokhlova 27-30

RESEARCH OF GLICOSAMINOGLICANES AND COLLAGEN REFRACTION AS INDEXES OF THE CHONDROMODULATIVE ACTION OF THE COMPOSITION CONTAINING AMINOSUGARS — THE DERIVATIVES OF GLUCOSAMINE AND QUERCETINE FLAVONOID IN RATS WITH POST-TRAUMATIC OSTEOARTHRITIS
K.O.Zupanets, N.V.Dedukh, S.B.Popov, I.A.Otrishko 32-37

THE ANTI-OXIDATIVE PROPERTIES OF ENOANT, CONCENTARATE OF BIOFLAVONOIDS, IN ALCOHOL-INDUCED LIVER INJURY
A.A.Babanin, G.M.Zakharova, T.V.Semyonova, Ye.N.Nesterov, O.I.Konyaeva, V.B.Kaliberdenko, O.L.Malev 38-41

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ СОВРЕМЕННЫХ СОСТАВЛЯЮЩИХ ФАРМАЦИИ, НАПРАВЛЕННЫХ НА КОНЕЧНОГО ПОТРЕБИТЕЛЯ
Б.П.Громовик, В.В.Прописнова, И.А.Зупанец 3-6

ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОТРАВЛЕНИЙ ТРАЗОДОНОМ
С.В.Баюрка, С.А.Карпушина 8-11

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА НОВОГО АНТИГИПОКСАНТА — МИГУ-2 НА ЭТАПЕ ЭКСКРЕЦИИ В НОРМЕ И ПРИ ГИПОКСИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ
В.Д.Лукьянчук, Н.В.Витохина, Д.С.Кравец 12-15

ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ВАРИАНТОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ
Е.Н.Налётова 16-20

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ ГРУППЫ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ
Л.В.Яковлева, Е.В.Матвеева, Н.А.Матяшова 22-26

АНАЛИЗ РЫНКА ПОЛИВИТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ
Л.И.Вишневская, Е.А.Хохлова 27-30

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕФРАКЦИИ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ И КОЛЛАГЕНА КАК ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХОНДРОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ АМИНОСАХАРОВ — ПРОИЗВОДНЫХ ГЛЮКОЗАМИНА И ФЛАВОНОИДА КВЕРЦЕТИНА У КРЫС С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ОСТЕОАРТРИТОМ
Е.А.Зупанец, Н.В.Дедух, С.Б.Попов, И.А.Отришко 32-37

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА КОНЦЕНТРАТА БИОФЛАВОНОИДОВ "ЭНОАНТ" ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ
А.А.Бабанин, А.Н.Захарова, Т.В.Семенова, Е.Н.Нестеров, Е.И.Коняева, В.Б.Калиберденко, А.Л.Малев 38-41

THE IMPACT OF SOME BIOPHARMACEUTICAL FACTORS ON PROPERTIES OF AQUEUOS SOLUTIONS OF BENZALKONIUM CHLORIDE
M.O Lyapunov, O.V.Purtov, N.S.Nikitina, T.V.Deeva, O.V.Dunay 42-48

THE BIOCHEMILUMINESCENCE PROFILE OF ANIMALS BLOOD SERUM WHEN USING CORVITIN IN CONDITIONS OF FECAL PERITONITIS
V.V.Derkachevska 49-52

THE INFLUENCE OF MELATONIN ON THE CARBOHYDRATE METABOLISM STATE IN THE PHOTOPERIOD CHANGES CONDITIONS
O.Yu.Kushnir, I.F.Meshchyshen, I.M.Yaremiy. 53-55

THE EXPERIMENTAL STUDY OF THE ANTICONVULSANT ACTION OF THE RECOMBINANT ANTAGONIST OF INTERLEUKIN-1 RECEPTORS
K.G.Shchyokina, S.Yu.Shtrygol, O.M.Ishchenko 56-60

THE ROLE OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF TILIA CORDATA IN TREATING PEPTIC ULCER
A.Yu.Pozdnyakova, T.O.Kutsenko 61-64

CONTRIBUTION OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE TO THE TOTAL EFFECT OF ITS COMBINATIONS WITH PARACETAMOL ON THE MACROMOLECULES METABOLISM AND INFLAMMATORY MARKERS IN TREATING EXPERIMENTAL ANIMALS WITH CORTICOSTEROIDAL DYSTROPHY OF THE CONNECTIVE TISSUE
V.O.Tulyakov 65-68

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА СВОЙСТВА ВОДНЫХ РАСТВОРОВ БЕНЗАЛКОНИЯ ХЛОРИДА
Н.А.Ляпунов, А.В.Пуртов, Н.С.Никитина, Т.В.Деева, Е.В.Дунай 42-48

БИОХЕМИЛЮМИНИСЦЕНТНЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ ЖИВОТНЫХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОРВИТИНА В УСЛОВИЯХ КАЛОВОГО ПЕРИТОНИТА
В.В.Деркачевская. 49-52

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕННОГО ФОТОПЕРИОДА
А.Ю.Кушнир, И.Ф.Мещишен, И.М Яремий 53-55

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНОГО ДЕЙСТВИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1
Е.Г.Щекина, С.Ю.Штрыголь, А.М.Ищенко 56-60

РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЛИПЫ СЕРДЦЕВИДНОЙ В ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ
А.Ю.Позднякова, Т.А.Куценко. 61-64

ВКЛАД ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА В ОБЩИЙ ЭФФЕКТ ЕГО КОМБИНАЦИЙ С ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА МЕТАБОЛИЗМ МАКРОМОЛЕКУЛ И МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ДИСТРОФИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
В.А.Туляков. 65-68

Літературний редактор А.Л. Краснікова
Комп'ютерна верстка О.М.Білинська
Перекладач О.Ю.Гурко

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу "Клінічна фармація". Тел./факс (57) 706-30-63. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 40701; для підприємств — 40702

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

Підписано до друку 12.05.2010 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Умовн. друк. арк. 9,77. Обліков.-вид. арк. 11,3
Тираж 160 прим.