

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



КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ

CLINICAL
PHARMACY

Том 16, №1. — 2012

Редакційна колегія:

К.М.Амосова, О.Г.Башура, Н.В.Бездітко, Н.П.Безугла (*відповідальний секретар*), В.В.Болотов, В.С.Бондар, Л.М.Вороніна, М.Я.Головенко, І.С.Гриценко, Ю.І.Губський, Г.В.Дзяк, С.М.Дроговоз, А.Б.Зборовський (Россія), А.Б.Зіменковський, 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, Е.Л.Насонов (Россія), С.Б.Попов, І.М.Риженко, Т.С.Сахарова, А.М.Сердюк, О.П.Тимошенко, О.І.Тихонов, Ю.І.Фещенко, М.Hartmann (Germany), І.С.Чекман, В.П.Черних (**головний науковий консультант**), Л.В.Яковлева (**заступник головного редактора**)

Редакційна рада:

О.Я.Бабак, Н.В.Бездітко, О.М.Біловол, Г.М.Войтенко, Ю.В.Вороненко, Н.О.Горчакова, О.І.Гризодуб, Л.О.Громов, І.Б.Демченко, Н.В.Дєдх, З.Д.Димитрова (Болгарія), Т.Г.Калинюк, А.П.Картиш, В.С.Комар, О.О.Корж, М.О.Ляпунов, 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.Яковлева

В черговому номері журналу представлені оригінальні статті щодо оцінки якості життя у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю; досліджена безпека антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі порушення вуглеводного обміну; надані підходи до лікування фебрильних судом у дітей різного віку. Висвітлені результати дослідження міжнародного досвіду впровадження оцінки технологій в охороні здоров'я і фармації. Наведені матеріали з доклінічних досліджень нових лікарських препаратів та біологічно активних речовин, а також результати фармакокінетичних досліджень.

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

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №8 від 23.02.2012 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)

ВПЛИВ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, АСОЦІЙОВАНУ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ, БАЗОВОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ І КОМБІНАЦІЙ МЕТАБОЛІТОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ

О.М.Нальотова, Т.Д.Бахтєєва

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; інсулінорезистентність; антигіпертензивна фармакотерапія; метформін; 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. За оцінками більшості експертів провідним фактором у формуванні симптомокомплексу метаболічного синдрому є інсулінорезистентність (ІР). У розвитку АГ при ІР провідне значення має комплексний вплив гіперінсулінемії (ГІ) та супутніх метаболічних порушень. Це робить пошук етіологічних чинників і ланок патогенезу АГ надзвичайно актуальним, оскільки зможе привести до визначення нових шляхів її ефективної фармакотерапії. У статті представлені власні дані про зміни показників якості життя хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю, при застосуванні метаболітотропних лікарських засобів (розиглітазону, метформіну та тіотриазоліну), які були включені до антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан).

Артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється у 25-30% дорослого населення економічно розвинених країн, включаючи Україну [1, 6, 18, 21]. Серцево-судинні катастрофи, обумовлені АГ, багато в чому визначають структуру смертності [2, 6, 19]. Це робить пошук етіологічних чинників і ланок патогенезу АГ надзвичайно актуальним, оскільки може привести до визначення нових шляхів її ефективної фармакотерапії [7, 8, 12, 15].

Останнім часом увага дослідників прикута до пошуку метаболічних порушень, властивих серцево-судинній патології [4, 5, 14]. У 1988 р. G.Reaven сформулював концепцію "синдрому Х" ("метаболічний синдром"), яка об'єднала комплекс специфічних порушень: АГ, абдомінальне ожиріння, дисліпидопрофілію (ДЛП) та інсулінорезистентність (ІР) [13, 16, 17]. При ІР виявляється зниження чутливості тканин до дії інсуліну, а результатом є зменшення утилізації глюкози [10, 14]. Вважають, що ІР передуює роз-

витку цукрового діабету II типу (ЦД II).

Необхідність фармакотерапевтичної корекції ІР, направленої на зменшення її негативного впливу на обмін ліпідів, функцію ендотелію тощо, не викликає сумніву. Для подолання ІР має значення:

- посилення дії інсуліну;
- пригнічення продукції глюкози;
- зменшення постпрандіальної гіперглікемії.

У теперішній час одним з найбільш вивчених препаратів, що дозволяють досягти поставлених завдань, є метформін. Механізм дії метформіну пов'язаний з підвищенням спорідненості тканинних рецепторів до інсуліну [4, 13]. Точні механізми цього явища невідомі, проте встановлено, що препарат покращує інсулін-рецепторну взаємодію шляхом активації процесів фосфорилування β -субодиниці інсулінового рецептора.

Деякий час тому в арсеналі лікаря з'явилися препарати нової групи: тiazолідиндіони (глі-

тазони), які належать до групи селективних агоністів PPAR-гамма, ядерних рецепторів, активно залучених у жировий та вуглеводний обмін, регуляцію чутливості до інсуліну [3, 4]. Дія глітазону заснована на активації метаболізму глюкози і ліпідів переважно в м'язовій та жировій тканинах, що призводить до підвищення активності ендогенного інсуліну [7]. Останніми роками з'явилися дані, що свідчать про те, що на тлі лікування глітазонами зростає ризик серцево-судинних ускладнень [9, 22].

У теперішній час у центрі уваги стає якість життя (ЯЖ) хворих [16]. Оцінка ЯЖ — новий і перспективний напрямок медицини, який дозволяє точно оцінити порушення стану здоров'я пацієнта, ясно представити суть його клінічної проблеми, визначити найбільш раціональний метод лікування, а також оцінити його очікуваний результат по параметрах, які знаходяться на стику наукового підходу фахівців і суб'єктивної точки зору пацієнта, оцінюючи при цьому всі складові здоров'я [20]. Сфера

живання оцінки ЯЖ в медицині охоплює широке коло проблем і включає [16, 20]:

- загальну оцінку стану не лише конкретної здорової або хворої людини, але і популяції в цілому;
- вивчення впливу на здоров'я виробничих, соціальних і інших чинників, профілактичних і реабілітаційних програм;
- оцінку ефективності лікування;
- розробку індивідуалізованої програми терапії;
- комплексну експертизу працездатності;
- клінічні випробування нових медикаментозних і немедикаментозних методів лікування.

Сучасна терапія АГ направлена, перш за все, на запобігання серцево-судинних катастроф. Для досягнення цієї мети необхідне вирішення цілого ряду тактичних завдань, таких як ослаблення симптоматики АГ і зниження частоти епізодів прояву симптомів, що сприяє поліпшенню ЯЖ. Відсутність небажаних порушень у різних субсферах ЯЖ є залогом успішного лікування АГ, в першу чергу, за рахунок позитивного відношення до такого лікування.

Важливе значення при оцінці показників ЯЖ відіграють як його зміна під впливом захворювання в порівнянні зі здоровою порівняною популяцією (інші жителі країни), так і його модифікація під впливом терапії. Оцінка такого параметра як ЯЖ у окремого пацієнта з АГ піддається критиці як дуже суб'єктивна. Проте більшість опитувальників для визначення ЯЖ включають шкали, що відрізняються високою внутрішньою узгодженістю (коефіцієнт узгодженості за даними статистичного аналізу Кронбаха складає 0,7-0,8 і вище) і відтворюваністю (коефіцієнт 0,7-0,9 і вище), що наближає їх по

об'єктивності до таких показників як оцінка "жорстких" кінцевих точок у клінічних дослідженнях.

З клінічних аспектів при оцінці ЯЖ слід враховувати вплив встановлення діагнозу АГ на повсякденне життя хворого, у тому числі встановлення інвалідності, використання хворими спеціальних дієт і інших немедикаментозних методів лікування, включаючи лікувальну фізкультуру, і вплив на ЯЖ побічних ефектів терапії антигіпертензивними препаратами.

Метою справжнього дослідження є оцінка впливу базової антигіпертензивної фармако-терапії і терапії, що включає метаболітотропні препарати, на якість життя хворих на ГХ, асоційовану з ІР.

Матеріали та методи

З метою реалізації поставлених завдань було проліковано 323 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 р. Артеріальний тиск вимірювали непрямим аускультативним методом за допомогою ртутного сфигмоманометра (фірми "Ramed", Нідерланди) за 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 (сАТ) та діастолічний артеріальний тиск (дАТ).

З метою виявлення ІР всім хворим на ГХ визначали рівень глюкози натщесерце в капілярній крові (кров з пальця) глюкозооксидазним методом. Якщо при двократному вимірюванні (через 2-3 дні) рівень глюко-

зи натщесерце був вищий або складав 6,1 ммоль/л, ставилося питання про діагноз цукрового діабету II типу (вимірювався глікозильований гемоглобін — HbA1c, призначалася консультація ендокринолога). Якщо рівень глюкози був менше вказаної величини, але вище, ніж 5,6 ммоль/л, проводили тест на постпрандіальну гіркемію. В нормі через 1 годину після прийому "стандартного сніданку" (500 ккал) рівень цукру зростає (іноді до 8,4 ммоль/л). Якщо рівень цукру через 2 години вищий або складає 7,8 ммоль/л, то говорять про порушення толерантності до глюкози. Хворим, у яких початкові значення глюкози натщесерце були вищі, ніж 6,1 ммоль/л, а рівень глікемії через 2 години після навантаження глюкозою був вищий, ніж 7,8 ммоль/л, оцінювали рівень інсуліну. Рівень інсуліну у крові визначали за допомогою імуноферментного методу (ридер "PR2100 Sanofi diagnostic pasteur", Франція) за допомогою набору "Insulin ELISA". Очікувані діапазони значень в 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.

У дослідженні взяли участь 323 хворих з ГХ II стадії, яка асоціюється з ІР. Хворі були розподілені на 5 груп: 1-а група (64 хворих) отримувала антигіпертензивну фармакотерапію: периндрил в дозі 5-10 мг на добу (на один прийом) + кандесартан у дозі 8 мг на добу (на один прийом); 2-а група (64 хворих) у складі антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримувала розиглітазон у дозі 30 мг на добу (на один прийом); 3-я група (65 хворих) у складі антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + канде-

Таблиця

Динаміка показників якості життя при проведенні базової антигіпертензивної фармакотерапії і фармакотерапії, що включає комбінації метаболітотропних препаратів, у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю, $X \pm \sigma$

Період лікування	1 група (n=64)	2 група (n=64)	3 група (n=65)	4 група (n=65)	5 група (n=65)
Фізичне функціонування					
До лікування	60,6±12,5	62,3±9,9	62,0±11,1	62,0±10,8	61,6±10,9
16 тижнів	60,8±10,9	62,8±9,8	62,5±14,3	64,5±14,0	66,5±11,3
Рольові обмеження внаслідок фізичних проблем					
До лікування	52,1±10,9	52,5±11,9	52,1±11,3	52,1±10,9	52,5±11,0
16 тижнів	53,0±10,1	56,1±11,0	59,9±15,1*	57,8±12,4	60,9±13,1*
Фізичні болі					
До лікування	63,6±14,4	63,6±14,0	64,6±14,4	63,9±13,3	64,2±13,8
16 тижнів	64,1±12,6	64,8±12,9	65,8±15,6	69,0±11,1*	72,5±12,2*
Сприйняття загального стану здоров'я					
До лікування	55,8±11,9	54,4±11,8	57,5±12,0	55,8±12,0	57,1±12,2
16 тижнів	56,2±11,1	57,8±10,7	66,3±14,0*	60,8±13,6	68,5±12,2*
Енергійність/життєздатність					
До лікування	54,4±11,8	56,8±8,9	57,0±8,9	55,7±10,8	56,7±9,9
16 тижнів	55,4±12,1	58,9±9,8	62,7±14,6	61,32±12,2	66,4±10,5*
Соціальне функціонування					
До лікування	49,8±11,5	48,5±10,9	49,2±11,2	49,1±11,0	49,5±10,8
16 тижнів	51,0±10,9	51,0±11,1	52,8±15,0	55,02±12,2	57,4±11,2*
Рольові обмеження внаслідок емоційних проблем					
До лікування	41,3±21,4	39,6±17,0	44,0±17,1	42,6±15,8	44,3±16,3
16 тижнів	43,6±17,4	42,8±14,9	56,5±22,6*	50,3±18,8	57,2±16,4*
Психічне здоров'я					
До лікування	52,5± 12,2	49,6±11,0	50,8±11,9	51,0±10,9	52,0±11,0
16 тижнів	53,2±11,5	51,7±10,6	58,7±14,6*	59,2±12,1*	61,8±13,2*

Примітка: * показники, для яких виявлено статистично значущу ($p < 0,05$) відмінність від показників до початку лікування.

сартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримувала 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); 4-а група (65 хворих) у складі антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримувала метформін у дозі 1000 мг на добу (у два прийоми); 5-а група (65 хворих) у складі антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримувала тіотриазолін у дозі 300 мг на добу (по 100 мг на прийом, в три прийоми) і метформін у дозі 1000 мг на добу (у два прийоми). Лікування здійсню-

валося впродовж 16 тижнів. Візити хворих здійснювались на 2, 4, 8, 12 і 16 тижнях, під час яких проводилися процедури, заплановані у дослідженні.

Вивчення ЯЖ проводилося за допомогою методики Medical Outcomes Study Form "SF-36". Запитальник містить 36 питань, які охоплюють 8 категорій якості життя і дають повне уявлення як про фізичний, так і про психічний компоненти здоров'я. В результаті розрахунків отримують показники ЯЖ окремо для кожної з 8 категорій, що мають значення від 0 до 100, причому вищий показник вказує на вищий рівень якості життя. Методика була валідизована при дослідженні осіб, які відносяться до різних популяцій. У теперішній час "SF-36" вважається "золотим стандар-

том" загальних методик оцінки якості життя.

Для представлення результатів дослідження наводиться значення середнього арифметичного (\bar{X}) і стандартне відхилення (σ). Для порівняння середніх значень вибірок використовували: дисперсійний аналіз (у випадку нормального закону розподілу), критерій Крускала-Уолліса (у випадку відмінності закону розподілу від нормального) та методи множинних порівнянь [11].

Результати та їх обговорення

У таблиці наведена динаміка показників ЯЖ хворих усіх груп за 16 тижнів лікування. На початку лікування показники ЯЖ, оцінені по 8 шкалах, у хворих усіх п'яти груп статистич-

но не розрізнялися. Не було виявлено статистично значущих відмінностей розподілу показників ЯЖ хворих п'яти груп ($p=0,80$).

У хворих на ГХ, що асоціюється з ІР, було виявлено значне зниження ЯЖ за всіма категоріями використаного в дослідженні запитальника, причому ці зміни носили однотипний характер (табл.).

Найбільшою мірою страждала ЯЖ хворих за таких категорій як: "соціальне функціонування", "рольові обмеження внаслідок емоційних проблем", а в найменшій мірі — за категоріями: "фізичні болі", "фізичне функціонування". Тобто у хворих на ГХ, що асоціюється з ІР, найбільші обмеження виникають не у виконанні ними фізичних навантажень, а у виконанні соціальних ролей, спілкуванні, виконанні звичайної щоденної діяльності внаслідок проблем з психічним компонентом здоров'я.

Результати, отримані через 16 тижнів лікування при проведенні повторного дослідження ЯЖ хворих, проілюстровані в таблиці. У всіх групах хворих спостерігався приріст показників ЯЖ за всіма 8 шкалами. У першій і другій групах ці зміни не були достовірними ($p>0,05$). У 3-ій групі хворих, які у складі стандартної фармакотерапії отримували розиглітазон + тіо-

триазолін, було виявлено достовірне поліпшення ЯЖ за категоріями, що характеризують фізичний компонент здоров'я, — "рольові обмеження внаслідок фізичних проблем", "сприйняття загального здоров'я", а також за категоріями психічного компонента здоров'я: "рольові обмеження внаслідок емоційних проблем", "психічне здоров'я" ($p<0,05$).

У хворих 4-ої групи, які у складі базової антигіпертензивної фармакотерапії отримували додатково метформін, зміни показників ЯЖ, що спостерігалися через 16 тижнів лікування, були менш вагомими, ніж у хворих 3-ої і 5-ої груп.

У хворих 4-ої групи виявлено статистично значущу ($p<0,05$) відмінність від показників до початку лікування лише за двома категоріями опитувальника ЯЖ, а саме "фізичні болі" і "психічне здоров'я". Зміни інших показників не були достовірними ($p>0,05$). Таким чином, у хворих 4-ої групи показники ЯЖ змінювалися краще, ніж у хворих 1-ої і 2-ої груп, але не настільки суттєво, як у хворих 3-ої і 5-ої груп.

Найбільш вагоме поліпшення ЯЖ спостерігалось у хворих 5-ої групи, які додатково до базової антигіпертензивної фармакотерапії отримували комбінацію метформін + тіотриазолін. Через 16 тижнів усі по-

казники ЯЖ, за винятком "фізичне функціонування", мали статистично значущу ($p<0,05$) відмінність від показників до початку лікування.

Можливо, це пов'язано з більш суттєвими позитивними змінами у хворих 5-ої групи, ніж у інших, об'єктивних показників (сАТ, дАТ, ІМТ, ОТ/ОС), а також лабораторних показників, які демонструють зменшення проявів ІР (глікемія натщесерце, постпридільна глікемія через 2 години після прийому "стандартного сніданку", рівень інсуліну в плазмі крові, НОМА-ІР і показник Hb1Ac). Вплив на ЯЖ також могли чинити позитивні зміни лабораторних показників, які впливають на патогенез ГХ і ІР, а саме обмін ліпідів (рівні ЗХС, ТГ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, ЛПНЩ і ІА) та стан САС і РАС (рівень альдостерону в плазмі крові та активності реніну плазми крові, добової екскреції НА з сечею). Ці результати отримані нами в попередніх дослідженнях.

ВИСНОВОК

Таким чином, проведення фармакотерапевтичних заходів у відношенні хворих на ГХ, асоційовану з ІР, сприяло поліпшенню показників ЯЖ, але найбільш суттєво це відбувалось у 5-ій групі хворих, які отримували в складі базової антигіпертензивної фармакотерапії комбінацію метформін + тіотриазолін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ахметзянова Э.Х., Аллабердина Д.У. // Рос. кардиол. журн. — 2006. — №1. — С. 25-28.
2. Волов Н.А., Кокорин В.А., Люсов В.А. // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, №19. — С. 16-18.
3. Гринь В.К., Нальотова О.М. // Клін. фармація. — 2007. — Т. 11, №3. — С. 25-27.
4. Гринь В.К., Нальотова О.М., Мельник О.В. // Клін. фармація. — 2006. — Т. 10, №3. — С. 9-11.
5. Джанашия П.Х., Диденко В.А. // Рос. кардиол. журн. — 1999. — №5. — С. 43-47.
6. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. и др. // Рус. мед. журн. — 1997. — Т. 5, №7. — С. 551-558.
7. Кириченко А.А. // Практикующий врач. — 2003. — №1. — С. 31-37.
8. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. // Рос. кардиол. журн. — 2006. — №5. — С. 34-38.
9. Кукес В.Г., Семенов А.В., Сычев Д.А. // Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, №20. — С. 48-54.
10. Кукес В.Г., Семенов А.В. // Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, №27. — С. 34-38.

11. 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.
12. Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и др. Метаболитотропные препараты. — Запорожье, 2007. — 309 с.
13. Мареев Ю.В. // Практикующий врач. — 2000. — №8. — С. 23-24.
14. Мельник М.В. // Кардиол. — 2000. — №8. — С. 26-32.
15. Мельник М.В., Рыбкина Т.Е., Чубаров М.В. и др. // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, №21. — С. 16-19.
16. Петухов О.И., Цыганков Б.Д., Задионченко В.С. и др. // Журн. неврол. и психиатрии. — 2002. — №8. — С. 8-13.
17. Carnevale Schianca G.P., Castello L., Rapetti R. et al. // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Dis. — 2006. — Vol. 16, №5. — P. 339-344.
18. Chu C.M., Cosper P., Orio F. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 194, №1. — P. 100-104.
19. Dudoit S., Fridlyand J. // Genome Biology. — 2002. — Vol. 3, №7. — P. 31-35.
20. Elliott W.J. // Curr. Probl. Cardiol. — 2007. — Vol. 32, №4. — P. 201-259.
21. Jenkinson C., Coulter A., Wright L. // Br. Med. J. — 1993. — №306. — P. 1437-1440.
22. 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 18.11.2011 р.

ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ РІЗНИХ ЗА ПЕРЕБІГОМ ФЕБРИЛЬНИХ СУДОМ

Л.М.Танцура

ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України"

Ключові слова: діти; фебрильні судоми; лікування; епілепсії

Було проведено дослідження 315 пацієнтів (хлопчики — 175; дівчата — 140) з фебрильними судомами (ФС), які склали три групи. До основної увійшли 175 дітей з ФС віком 1-5 років, які перебували під спостереженням упродовж 3-5 років, проходили багаторазові обстеження. Групи порівняння склали діти віком від 8 до 16 років, у яких в анамнезі були ФС, але на момент обстеження вони повністю зникли (друга група порівняння) або трансформувалися в епілептичні напади (перша група порівняння), по 70 дітей у кожній групі. Були виділені ознаки, що свідчать про трансформацію ФС в епілептичні напади. При наявності більше 2-х несприятливих ознак рекомендовано тривале лікування за допомогою антиепілептичних препаратів. Вибір антиепілептичного препарату залежав від характеру фебрильного нападу (генералізований чи фокальний). За допомогою таких підходів вдалося подолати резистентність та покращити результати лікування дітей з ФС.

У дослідженнях останніх десятиріч одним з найбільш розповсюджених у дитячому віці судомних синдромів, які пов'язують із ризиком розвитку епілепсій, вважаються фебрильні напади [1, 2, 3, 6]. Розвиток наукової проблематики щодо фебрильних судом (ФС) носив суперечливий характер, що й визначило значну полярність поглядів учених на сутність, причини та наслідки даного синдрому. Деякі автори вважають, що ФС в 70-90% випадків мають злоскисний перебіг, трансформуючись в епілепсії [3, 5]. Інші висловлюють думку [7, 8, 9, 15], що вони самі по собі можуть вважатися нетяжкими епізодами і, зазвичай, не потребують профілактики повторення та спеціального довготривалого лікування для попередження виникнення епілептичних нападів. Більше того, існують дослідження, автори яких роблять висновки про неефективність медикаментозної терапії ФС, коли лікування за допомогою антиепілептичних препаратів не

попереджає ні повторення ФС, ні виникнення епілепсій у подальшому [9, 10, 11].

Подібне розмаїття поглядів учених на ФС стало причиною того, що незважаючи на значні досягнення медичної науки у їх дослідженні, до сьогоднішнього дня залишаються невідомими питання діагностики, профілактики та лікування з метою попередження виникнення у дітей повторних судом при підвищенні температури тіла, а головне трансформації їх в епілептичні напади. Рекомендацій стосовно лікування ФС не надають ані Міжнародна протиепілептична ліга (ILAE), ані Національний інститут здоров'я Сполучених Штатів Америки (NICE), ані протоколи лікування епілепсій та епілептичних синдромів, прийняті МОЗ України [4, 8, 12, 13, 14].

Метою дослідження було об'єктивно та своєчасно (бажано вже після першого нападу) оцінити перспективи переходу ФС в епілепсії, обґрунтувати та розробити лікувально-профілактичні тактики для профі-

лактики повторення фебрильних нападів та переходу їх у типові епілептичні напади.

Матеріали та методи

Було проведено дослідження 315 пацієнтів (Х — 175; Д — 140) з ФС. В основу відбору дітей були покладені наступні критерії: наявність ФС; відсутність хронічних інфекційних уражень центральної нервової системи та інформована згода батьків на участь у дослідженні.

Дітей було розподілено на три групи.

Основну групу склали діти з ФС, у яких спостерігався хоча б один напад під час підвищення температури тіла до фебрильних цифр і була вірогідність їх повторення. Вік дітей коливався від 1 до 5 років (характерний для виникнення ФС). До цієї групи увійшло 175 дітей (Х — 100, Д — 75), які знаходилися під нашим тривалим спостереженням упродовж 3-5 років: проходили багаторазові обстеження — планові кожні 6 місяців, а при повторенні ФС — додаткові, позапланові. Для підвищення рівня достовірності та статистичної значущості при виділенні ознак несприятливого перебігу ФС,

Таблиця

**Умови виникнення, ознаки несприятливого перебігу фебрильних судом
за аналізом першого нападу та частота, з якою вони зустрічалися, n = 315**

Умови виникнення та прогностично несприятливі ознаки		Основна група, N=175	Група порівняння 1, N=70	Група порівняння 2, N=70
Вік дитини до 6 місяців та після 5 років	абс.	18	21	16
	M ± m, %	10,3±2,3	30,00±5,52 ^{2***}	22,86±5,06 ^{3***}
Фокальність	абс.	44	26	1
	M ± m, %	25,1±3,28 ^{3***}	37,14±5,82 ^{1***}	1,43±1,43
Тривалість більше 10 хвилин	абс.	27	34	10
	M ± m, %	15,4±2,73	48,57±6,02 ^{1*** 2***}	14,29±4,21
Повторення упродовж наступних 24 годин після першого нападу	абс.	24	17	8
	M ± m, %	13,7±2,6	24,29±5,16 ^{1*}	11,43±3,83
Виникнення судом при t° 38°C та нижче	абс.	8	18	8
	M ± m, %	11,43±3,83	25,71±5,26 ^{1* 2*}	11,43±3,83
“Вихід” з функціональним неврологічним дефіцитом, параліч Тодда	абс.	4	2	-
	M ± m, %	2,3±1,13 ^{3*}	2,86±2,03	-
Тяжкі органічні ураження головного мозку до 1-го епізоду ФС	абс.	2	8	-
	M ± m, %	1,1±0,8	11,43±3,83 ^{1*** 2**}	-

Примітки:

1) ¹ — відмінність у групах порівняння;

2) ² — відмінність в основній групі відносно першої групи порівняння;

3) ³ — відмінність в основній групі відносно другої групи порівняння;

4) рівень значущості: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001.

крім основної нами були обстежені дві групи порівняння, які поєднали дітей з ФС в анамнезі. Вік цих дітей на момент обстеження коливався від 8 до 16 років і був не характерним для виникнення ФС. До 1-ї групи порівняння увійшли діти — 70 осіб (X — 40, Д — 30), у яких на момент обстеження спостерігалися типові епілептичні напади (середній вік — 10,6 років). До 2-ї групи — 70 осіб (X — 36, Д — 34), у яких на момент обстеження будь-які напади були відсутні (середній вік склав 10,5 років).

Усіх пацієнтів досліджували за розробленою нами стандартизованою програмою, яка передбачала клініко-анамнестичне, клініко-генеалогічне, нейрофізіологічне (ЕЕГ), лабораторне (вірусологічне, імунологічне), нейровізуалізуюче (МРТ) обстеження. Особлива увага приділялась умовам виникнення та клінічній картині першого нападу ФС у дітей з груп обстеження.

Для оптимізації процесу збору необхідної інформації була розроблена спеціальна анкета, за якою уточнювали вік, коли вперше виникли ФС, наявність у структурі нападу фокального компонента, його тривалість, рецидивів судом у наступні 24 години після першого епізоду, вихід після нападу з функціональним неврологічним дефіцитом, органічні ураження нервової системи та затримки розвитку дитини ще до першого нападу ФС.

Результати та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що ознаки, які свідчать про несприятливий перебіг ФС (за даними клінічної картини першого нападу), зустрічалися з різною частотою. Умови виникнення, частота, з якою зустрічалися ознаки несприятливого перебігу ФС у дітей основної групи, 1 та 2-х груп порівняння, представлені у таблиці.

Як видно з таблиці, високу достовірність мають наступні клінічні ознаки першого нападу ФС, які вказують на несприятливий їх перебіг, трансформацію в епілептичні напади в майбутньому (p<0,001): наявність фокальності, тривалість більше 10 хвилин, вік, непридатний для їх виникнення (до 6 місяців або після 5 років), але для останньої ознаки слід враховувати те, що до основної групи входили тільки діти віком до 5 років.

Менш достовірними виявилися такі ознаки (p<0,01, p<0,05): повторення упродовж наступних 24 годин після першого нападу; виникнення судом при t 38°C та нижче, тяжкі органічні ураження головного мозку до першого епізоду ФС.

Тяжкі органічні ураження головного мозку до виникнення першого фебрильного нападу статистично достовірно переважали в першій групі на відміну від основної та другої групи порівняння. Зазначимо,

що в останній не було виявлено жодного випадку прояву даної ознаки.

Ознака "вихід" з функціональним неврологічним дефіцитом не отримала статистичного підтвердження достовірності, оскільки спостерігалася в поодиноких випадках, хоча за результатами спостережень її наявність в усіх випадках вказувала на злоскісний перебіг ФС.

Співставлення клінічної картини першого нападу ФС з їх подальшим перебігом у дітей в групах порівняння показало, що при наявності в клінічній картині більше двох несприятливих ознак ФС в 75% випадків трансформувалися в епілепсію. Тому у випадках, коли такі ознаки спостерігалися у дітей основної групи, питання призначення антиепілептичного лікування необхідно було розглядати вже після першого нападу ФС. Присутність у клінічній картині першого епізоду 1-2-х прогностично-несприятливих ознак свідчила про вірогідну трансформацію ФС в епілепсію в 10-30% випадків, тому такі діти потребували додаткового обстеження та спостереження протягом щонайменше 2-х років (термін часу найбільш прибутковий для трансформації ФС в епілептичні напади). У випадках, коли в структурі фебрильного нападу були відсутні прогностично несприятливі ознаки, зусилля спрямовувалися на діагностику та лікування захворювання, яке спричинило підвищення температури тіла у дитини, а тривале спостереження та лікування антиепілептичними препаратами є недоцільним, оскільки в цих випадках ФС, як правило, не трансформувалися в епілептичні напади.

Дітям основної групи з клінічною картиною фебрильного нападу, яка характеризувалася двома та більше прогностично-несприятливими ознаками, було призначене тривале лікуван-

ня за допомогою антиепілептичних препаратів (усього було проліковано 67 дітей). Вибір антиепілептичної терапії залежав від характеру ФС. При призначенні медикаментозних препаратів керувалися рекомендаціями стосовно лікування епілепсій та епілептичних синдромів [4, 6, 8], враховували характер нападу, вік дитини, соматичну патологію та медикаментозні препарати, що застосовувалися для лікування супутньої патології та захворювання, яке викликало підвищення температури тіла. Перевага надавалася монотерапії. Якщо в клінічній картині був присутній фокальний компонент, призначалися карбамазепіни — 10-20 мг/кг на добу в 2-3 прийоми. При генералізованих нападах вибір препаратів першої лінії залежав від віку дитини: до 2-х років призначалися барбітурати (фенобарбітал, бензонал, бензобітал) у дозі 3-5 мг/кг/добу, а після 2-х років — препарати вальпроєвої кислоти в дозі 15-25 мг/кг в 2-3 прийоми. Частота прийому препаратів залежала від віку дитини та форми лікарського засобу.

Визначаючи ефективність проведеного лікування, враховували клінічні показники (відсутність повторних ФС та афебрильних нападів) та позитивні зміни на ЕЕГ.

За нашими даними в 46 випадках із 67 (68,6 %) за допомогою призначеного лікування вдалося припинити повторення ФС та попередити трансформацію їх у типові епілептичні напади. Лікування проводили упродовж 1-го року з наступною поступовою відміною антиепілептичних препаратів і обов'язковим ЕЕГ-контролем.

У 21 випадку (31,4%) із 67 трансформація ФС в епілептичні напади все ж відбулася, незважаючи на призначене адекватне протиепілептичне лікуван-

ня. У більшості випадків (88,6%) трансформація відбулася протягом 2-х років. У випадках, коли в структурі ФС був присутній фокальний компонент, у подальшому виникали фокальні та вторинно-генералізовані епілептичні напади. Випадки з первинно-генералізованими за характером ФС трансформувалися в первинно-генералізовані епілепсії.

Випадки, коли ФС були резистентними до лікування за допомогою антиепілептичних препаратів, характеризувалися особливим перебігом. Напади повторювалися часто, інколи кожні 2-3 місяці, виникали при все нижчій температурі тіла, інколи субфебрильній, а інколи без підвищення температури. При проведенні вірусологічних обстежень у дітей було діагностовано активну герпесвірусну інфекцію, що примусило провести специфічне протівірусне та імунотропне лікування. За допомогою додатково проведеного етіотропного лікування вдалося подолати резистентність до антиепілептичної терапії ще в 15 випадках із 67 (22,4%), коли спостерігали не тільки позитивну динаміку в клінічній картині захворювання, а й зникнення епілептиформних маркерів при ЕЕГ-дослідженні.

ВИСНОВКИ

Діагностика, профілактика та лікування ФС передбачає вивчення клінічної картини ФС з опорою на прогностично-несприятливі ознаки.

При наявності в клінічній картині фебрильного нападу більше двох несприятливих ознак вірогідність трансформації його в епілепсію надзвичайно висока, тому в таких випадках необхідно призначати лікування із застосуванням антиепілептичних препаратів вже після першого нападу, а у випадках активної герпесвірусної інфекції — додаткове специфічне протівірусне лікування.

Вибір антиепілептичного препарату залежить від характеру фебрильного нападу (генералізованого або фокально-

го), віку дитини, супутньої патології.

У випадках, коли прогностично-несприятливі ознаки в

клінічній картині фебрильного нападу відсутні, лікування антиепілептичними засобами не показане.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болдырев А.И. // Журн. невропатол. и психиатрии. — 1985. — Т. 85, вып. 6. — С. 867-871.
2. Миридинов В.Т. Церебральные пароксизмы в детской неврологической клинике: Руководство для врачей. — Пермь: Изд-во Перм. ун-та, 1994. — 192 с.
3. Мухин К.Ю. Фебрильные судороги / В кн. А.С.Петрухина "Неврология детского возраста". — М.: Медицина, 2004. — С. 664-667.
4. Протокол лікування епілепсій, епілептичних синдромів у дітей: Протокол лікування епілептичного статусу (стану) у дітей / За ред. В.Ю.Мартинюка. — 2005. — 15 с.
5. Харитонов Р.А., Рябинин М.В., Кельин Л.Л. // Журн. невропатол. и психиатрии. — 1990. — № 6. — С. 5-10.
6. Шанько Г.Г. Эпилепсия и пароксизмальные состояния у детей / В кн. А.С.Петрухина "Неврология детского возраста". — М.: Медицина, 2004. — 784 с.
7. Шанько Г.Г., Шанько В.Ф., Шарко Е.Е. // Социальная педиатрия. — 2005. — Вып. 3. — С. 396-404.
8. American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures, Practice parameter: long-term treatment of the child with simple febrile seizures // Pediatrics. — 1999. — Vol. 103. — P. 1307-1309.
9. Berg A., Shinnar S. // Pediatrics. — 1994. — Vol. 9 (suppl. 2). — P. 19-26.
10. Berg A., Shinnar S., Shapiro E.D. et al. // Epilepsia. — 1995. — Vol. 36, №2. — P. 334-341.
11. Berg A.T., Shinnar S. // Epilepsia. — 1996. — Vol. 37. — P. 126-133.
12. Herranz J.L. // Epilepsia. — 1984. — Vol. 25 — P. 89-95.
13. Newton R.W. // Arch. Dis. Child. — 1988. — Vol. 63. — P. 1189-1191.
14. Shinnar S., Hesdorffer D.C., Nordli D.R. et al. // Neurol. — 2008. — Vol. 71. — P. 170-176.
15. Pavlidou E., Tzitziridou M., Panleliadis C. // J. Child. Neurol. — 2006. — Vol. 21. — P. 1036-1040.

Адреса для листування: 61068, м. Харків,
вул. Ак. Павлова, 46. Тел. (57) 771-68-55.
ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України"

Надійшла до редакції 22.12.2011 р.

БЕЗПЕКА КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ НА ТЛІ ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

О.М.Біловол, В.В.Школьник, А.О.Андрєєва

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: МАУ; добове моніторування АТ; гіпертонічна хвороба; цукровий діабет 2 типу

Поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) з цукровим діабетом (ЦД) є досить актуальною проблемою охорони здоров'я. Як правило, такі пацієнти мають надлишкову вагу та порушення ліпідного і вуглеводного обмінів, дисфункцію ендотелію. Центральне ожиріння може стимулювати розвиток гіперглікемії, гіперінсулінемії та інсулінорезистентності. Окрім того, незалежним маркером кардіоваскулярного ризику у хворих на АГ є мікроальбумінурія (МАУ), яка відображає ендотеліальну дисфункцію. Метою дослідження стала розробка ефективних медикаментозних підходів лікування хворих на гіпертонічну хворобу з ЦД 2 типу. Вивчено рівні МАУ, вуглеводного обміну, ліпідів крові, дані добового моніторування артеріального тиску до та після лікування комбінацією антигіпертензивних препаратів у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі ЦД 2 типу, що є актуальним для оптимізації лікувальних схем щодо зниження кардіоваскулярного ризику та слугує обґрунтуванням безпеки їх призначення.

Досить часто артеріальна гіпертензія (АГ) поєднується з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Тому поєднання АГ з ЦД є досить актуальною проблемою охорони здоров'я. Як правило, такі пацієнти мають надлишкову вагу в поєднанні з порушеннями ліпідного та вуглеводного обмінів, а також дисфункцію ендотелію. Окрім того, незалежним маркером кардіоваскулярного ризику у хворих на АГ є мікроальбумінурія (МАУ), яка відображає ендотеліальну дисфункцію [4].

Вважають, що вісцеральний жир підвищує рівень прозапальних цитокінів, які сприяють розвитку ЦД 2 типу. Центральне ожиріння може стимулювати розвиток гіперглікемії, гіперінсулінемії та інсулінорезистентності (ІР). Можливо, це пов'язано з тим, що центральні адипоцити більші у порівнянні з периферичними адипоцитами, тому в них міститься більше ферментів, які здатні розщеплювати жири, що ведуть до суттєвого викиду в кров вільних жирних кислот. В ос-

нові розвитку всіх перерахованих порушень лежить єдиний патогенетичний механізм — нечутливість периферичних тканин (м'язової, жирової, клітин ендотелію) до дії інсуліну — ІР, яка, у свою чергу, запускає цілий каскад патологічних механізмів, що призводять до розвитку АГ та дисліпідемії [11, 12].

Одним із основних проявів порушення ліпідного спектра крові у хворих на ЦД 2 типу є збільшення кількості дрібних ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) фенотипу В, що володіють високою атерогенністю. Оскільки при ЦД переважають дрібні та щільні ЛПНЩ з низьким вмістом ХС, концентрація ХС ЛПНЩ у хворих на ЦД може не відрізнятися від рівня цього показника у пацієнтів без ЦД. Однак через високу атерогенність дрібних частинок при одному й тому ж рівні ХС ЛПНЩ у хворих на ЦД "коронарний" ризик суттєво вищий [10, 14].

Дисліпідемію та МАУ вважають одним із несприятливих прогностичних факторів ризи-

ку виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи у хворих на ЦД 2 типу, а особливо в разі його поєднання з АГ [13]. Слід відзначити, що ліпідні порушення при ЦД, головним чином, носять вторинний характер через неналежний контроль вуглеводного обміну (високий рівень глюкози та глікованого гемоглобіну) [3]. Так, результати 20-річного Фремінгемського дослідження свідчать про те, що у хворих, які померли від серцево-судинної патології, був значно вищий вихідний рівень глюкози та глікованого гемоглобіну в крові. Показано, що при зростанні рівня глікованого гемоглобіну з 5 до 5,5% ризик смертності від серцево-судинної патології підвищується вдвічі. Окрім цього, гіперглікемія відноситься до більш значущих факторів розвитку мікросудинних уражень, ніж макроваскулярних. Якщо при зростанні глікованого гемоглобіну з 5,5 до 9,5% ризик макросудинних змін зростає в 2 рази, то мікросудинних — у 10 разів, а зниження його рівня на 1% супроводжується зменшенням мікроваскулярних ускладнень на 35% [7].

Так, наявність МАУ зумовила збільшення частоти серцево-судинних захворювань у 3 рази, тяжких серцево-судинних захворювань — у 4 рази та серцево-судинну смертність — у 2,5 рази [1, 2].

На теперішній час до антигіпертензивних препаратів пред'являються наступні вимоги: по-перше, вони повинні забезпечувати ефективно зниження артеріального тиску (АТ) протягом доби у максимальній кількості пацієнтів; по-друге, препарат повинен володіти сприятливим профілем безпеки та бути метаболічно нейтральним; по-третє, препарати повинні володіти органопротективною дією [5, 15]. При використанні комбінованої антигіпертензивної терапії оцінюється не тільки антигіпертензивний ефект, але і здатність препаратів впливати на зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та прогноз у хворих на АГ з ЦД [8, 9].

Тому метою даного дослідження була розробка ефективних медикаментозних підходів до лікування хворих на ГХ з ЦД 2 типу на підставі поглибленого вивчення стану вуглеводного та ліпідного обмінів, особливостей ендотеліальної функції та добового профілю артеріального тиску.

Матеріали та методи

Загальна кількість обстежених хворих склала 81 особу, які були розподілені на 3 групи: 1 група — 30 хворих на ГХ без ЦД, друга — 51 хворий на ГХ з ЦД 2 типу, 3 група (контрольна) — 14 практично здорових осіб.

Середній вік хворих склав $(54,5 \pm 5,5)$ роки. При визначенні стадії та ступеня ГХ, визначенні стратифікації ризику для оцінки прогнозу захворювання використовували рекомендації Європейського товариства кардіологів (2007) та рекомендації Українського товариства

кардіологів (2008) [6]. Вимірювання АТ проводили за методом Короткова на плечовій артерії тричі, після чого фіксували середнє значення систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ). Показники вуглеводного обміну контролювались за допомогою визначення: натще глюкози крові глюкозооксидантним методом та глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c).

У сироватці крові визначали рівень ХС, тригліцеридів (ТГ) з використанням стандартизованих наборів фірми "Human" (Німеччина).

На 2-3 день перебування в стаціонарі хворим до призначення антигіпертензивної терапії проводилося добове моніторування АТ (ДМАТ) з метою виявлення індивідуальних добових профілів АТ. В якості базового апарату для нашого дослідження використовувався прилад "Meditech ABPM-02/M" (фірми "Meditech", Угорщина), в основу роботи якого покладений осцилометричний метод. МАУ визначали імуноферментним методом. Після відбору хворих призначалася медикаментозна антигіпертензивна терапія поєднанням препаратів "Периндоприл" 8 мг на добу та "Індапамід" 1,5 мг на добу. Препарати призначалися однократно на добу вранці (8-10 г) у дозі, яку підбирали індивідуально шляхом титрування до отримання гіпотензивного ефекту. Тривалість лікування склала 12 тижнів. Контрольне обстеження хворих обох груп проводилося в спокої на 3-4 день після надходження в стаціонар та через 3 місяці перебування в стаціонарі на вищезазначеній терапії.

Отримані дані оброблені статистично за допомогою стандартних пакетів програм "Microsoft Excel", "Statistics" на ЕОМ з обчисленням середньої величини М, середньоквадратичного відхилення, середньої помил-

ки середньої величини т, критерію вірогідності t, значення вірогідності р. Розходження між порівнюваними показниками вважалися достовірними, якщо значення імовірності було більшим або дорівнювало 95% ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення

Проведено вивчення стану вуглеводного обміну в обстежених хворих за даними визначення глюкози крові. При цьому вірогідні відмінності спостерігалися у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу у порівнянні з хворими на ГХ без ЦД. Так наприклад, рівень глюкози натще відповідно склав $(8,3 \pm 1,4)$ ммоль/л та $(5,1 \pm 1,2)$ ммоль/л, $p < 0,001$. Більш детально прослідкувати стан вуглеводного обміну допомагає визначення глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c). При цьому було встановлено, що показник HbA1c склав при ГХ без ЦД $(5,4 \pm 1,1)$ мкмоль фруктози на 1 г Нв, а при ГХ з ЦД 2 типу — відповідно $(7,6 \pm 1,2)$ мкмоль фруктози на 1 г Нв, $p < 0,001$.

При вивченні ліпідного обміну було встановлено, що порушення показників ліпідного профілю спостерігалось у всіх хворих на ГХ з ЦД 2 типу. Найбільш часто виявлялись гіпертригліцеридемія, підвищення ЛПДНЩ і ЛПНЩ (табл. 1).

Особливо небезпечним є низький рівень ЛПВЩ у хворих на ГХ з ЦД 2 типу, що вірогідно відрізнялось від аналогічного показника в групі пацієнтів на ГХ без порушення вуглеводного обміну. Так, рівень ЛПВЩ при ГХ з і без ЦД 2 типу склав відповідно $(1,02 \pm 0,05)$ і $(1,52 \pm 0,04)$, $p < 0,001$. Такий стан ЛПВЩ свідчить про збільшення кількості необхідних для синтезу цього показника складових (апопротеїнів і фосфоліпідів), що вивільнилися з ЛПДНЩ і ЛПНЩ у процесі їх ліполізу, а по-друге, зниження катаболізму ЛПВЩ,

Таблиця 1

Показники ліпідного обміну в обстежених групах, n = 81

Показник	ГХ без ЦД	ГХ з ЦД 2 типу
ХС, ммоль/л	5,24±0,26	6,23±0,29
ЛПНЩ, ммоль/л	2,85 ±0,12	3,44±0,13**
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,86±0,09	1,14±0,09*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,52±0,04	1,02±0,05*
ТГ, ммоль/л	1,71±0,13	3,3±0,17**

Примітка. ** — $p < 0,001$, * — $p < 0,05$; р — достовірність різниці показників у хворих на ГХ та ЦД 2 типу у порівнянні з групою хворих на ГХ.

Таблиця 2

Рівень МАУ в групах хворих на гіпертонічну хворобу і гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу залежно від тривалості гіпертонічної хвороби ($M \pm m$), n = 81

Тривалість ГХ, роки	Екскреція альбуміну з сечею, мг/добу	
	ГХ	ГХ та ЦД 2 типу
< 5	20,5±2,7	40,4±6,2* $P_5 < 0,05$
> 5	29,2±2,3	101, 5±8,8*, **

Примітки:

- 1) * — вірогідність різниці показників у порівнянні між групами обстежених;
2) ** — вірогідність різниці показників у залежності від тривалості ГХ.

Таблиця 3

Взаємозв'язок показників ліпідного обміну і мікроальбумінурії у хворих на гіпертонічну хворобу II ст. і цукровий діабет 2 типу ($M \pm m$), n = 51

Показник	Хворі на ГХ і ЦД 2 типу	
	з МАУ	без МАУ
Загальний ХС, ммоль/л	6,24±0,32	6,07±0,24
ТГ, ммоль/л	3,89±0,32	2,21±0,23*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,41±0,33	4,20±0,29
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,61±0,12	1,17±0,09
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,88±0,07	1,22±0,09

Примітка. * — різниця вірогідна у порівнянні між групами з і без МАУ, $p < 0,05$.

що є прогнозованим на тлі покращення вуглеводного обміну за рахунок зниження рівнів гліколізування.

При вивченні рівнів МАУ у хворих на ГХ з ЦД 2 типу та без нього було виявлено, що рівень екскреції альбуміну з сечею в разі наявності ЦД 2 типу склав (112,3±12,4) мг/добу, а без ЦД — (32,4±6,5) мг/добу, $p < 0,001$. Слід зазначити, що МАУ спостерігалася у 49%

хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу (26 обстежених). У разі ГХ без ЦД 2 типу була виявлена відповідно у 23,3% (7 обстежених). У осіб з ЦД 2 типу і ГХ встановлено істотне зростання рівня екскреції альбуміну з сечею залежно від тривалості обох захворювань (табл. 2).

Поєднання ГХ з ЦД 2 типу призводило до більш швидкого розвитку та прогресування

МАУ навіть при невеликій тривалості анамнезу ГХ.

Аналіз стану ліпідного обміну у хворих на ГХ з ЦД 2 типу залежно від наявності МАУ дозволив встановити, що в підгрупі хворих з МАУ рівні ТГ та ЛПВЩ вірогідно відрізнялися, при цьому більш атерогенним був ліпідний спектр при наявності МАУ (табл. 3).

Виявлені тісні кореляційні зв'язки рівня МАУ з ХС та ТГ (відповідно $r=0,45$, $p < 0,05$ і $r=0,52$, $p < 0,05$) підтверджують дані інших дослідників про підвищення атерогенного потенціалу у хворих на ГХ з ЦД 2 типу особливо виражені на тлі МАУ.

У динаміці комбінованого антигіпертензивного лікування у хворих на ГХ як з ЦД 2 типу, так і без нього було виявлено достатній клінічний ефект, який полягав у досягненні цільового АТ у 78,3% і у 86,6% обстежених відповідно.

При цьому до кінця курсу лікування у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу вірогідно зменшився рівень глікемії натще — з (8,3±1,4) ммоль/л до 6,81±0,69 ммоль/л ($p < 0,05$). У пацієнтів на ГХ без ЦД суттєвих змін вуглеводного обміну не було виявлено: відповідно до та після лікування (5,1±1,2) ммоль/л і (4,9±0,71) ммоль/л, $p > 0,05$. Рівень глікозильованого гемоглобіну вірогідно зменшився на 12,7% — з (7,6±1,2) мкмоль фруктози на 1 г Нв до (6,62±0,77) мкмоль фруктози на 1 г Нв. Як наслідок позитивного впливу вказаної комбінації препаратів є збільшення кількості пацієнтів, що відповідають критеріям компенсації вуглеводного обміну — з 23,5% до 33,3%, субкомпенсації — з 21,56 до 35,29%, скорочення кількості декомпенсованих пацієнтів — до 54,9%.

На тлі 12-тижневої гіпотензивної терапії периндоприлом та індапамідом виявлено суттєве покращення ліпідного обміну

Таблиця 4

**Показники ліпідного обміну в обстежених
у динаміці антигіпертензивної терапії (M±m), n = 81**

Показник	ГХ з ЦД 2 типу		ГХ без ЦД	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ХС, ммоль/л	6,23±0,29	5,26±0,65*, **	5,24±0,26*	5,01±0,51
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,02±0,05*	1,19±0,23**	1,26±0,04*	1,31±0,25
ХСЛПНЩ, ммоль/л	3,44±0,13	2,63±0,34*, **	2,85±0,12*	2,72±0,33
ХСЛПДНЩ, ммоль/л	1,14±0,09	0,72±0,36*, **	0,86±0,09*	0,78±0,34
ТГ, ммоль/л	3,3±0,17	1,69±0,25*, **	1,71±0,13*	1,28±0,19*, **

Примітки:

1) * — $p < 0,05$ — достовірність різниці показників у хворих на ГХ з ЦД 2 типу у порівнянні з хворими на ГХ без ЦД;

2) ** — $p_1 < 0,05$ — достовірність різниці показників до і після лікування.

(табл. 4). Встановлене зменшення вмісту ТГ з (3,3±0,17) ммоль/л до (1,69±0,25) ммоль/л, $p < 0,05$ та ЛПНЩ з (3,44±0,13) ммоль/л до (2,63±0,34) ммоль/л, $p < 0,001$.

Вірогідне збільшення ЛПВЩ з (1,02±0,05) ммоль/л до (1,19±0,23) ммоль/л, $p < 0,05$ є наслідком збільшення кількості необхідних для синтезу ЛПВЩ субстратів, що вивільнилися із ЛПДНЩ і ЛПНЩ у процесі ліполізу, а також зниження катаболізму ЛПВЩ, що також пов'язано з покращенням вуглеводного обміну.

Так, у хворих на ГХ з ЦД 2 типу рівень МАУ зменшився на 22%, однак досягти нормоальбумінурії у всіх пацієнтів даної групи не вдалося. Аналогічна динаміка рівня МАУ виявлена і у хворих на ГХ без ЦД, але в даній групі хворих у переважної більшості хворих з МАУ було досягнуто рівня нормоальбумінурії. Так, рівень МАУ у хворих на ГХ з ЦД 2 типу та без нього склав відповідно до та після проведеного лікування (112,3±12,4) мг/добу і (62,7±10,1) мг/добу, $p < 0,001$, а без ЦД — (32,4±6,5) мг/добу і (19,9±5,1) мг/добу, $p < 0,001$. Отримані дані вказують на нефропротекторний ефект комбіно-

ваного застосування периндоприлу та індапаміду.

В обстежених хворих на ГХ виявлені несприятливі типи добового профілю АТ: "non-dipper" — у 43% осіб, "night-peakers" — у 11% хворих; добовий профіль "over-dipper" зареєстровано у 7% хворих. Аналізуючи результати добового моніторування АТ залежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу, виявлено, що у хворих на ГХ з ЦД 2 типу несприятливі добові профілі АТ зустрічалися частіше: "non-dipper" — у 55% пацієнтів, "night-peakers" — у 16% хворих.

У результаті 12-ти тижневої терапії периндоприлом у комбінації з індапамідом у хворих на ГХ з ЦД 2 типу зареєстровано зниження офісного тиску: САТ — з (168,91±4,63) мм рт. ст. до (138,14±2,42) мм рт. ст. ($p < 0,05$) та ДАТ — від (99,62±5,14) мм рт. ст. до (82,21±7,34) мм рт. ст. ($p < 0,05$).

За даними добового моніторування АТ у хворих на ГХ з ЦД 2 типу у денний час САТ і ДАТ достовірно зменшилися (ДСАТ (Д) = -29,1±2,9 мм рт. ст., ДДАТ (Д) = -24,0±0,7 мм рт. ст., в обох випадках $p < 0,05$). У нічний час спостерігалось досто-

вірне зниження САТ з (154,6±4,2) мм рт. ст. до (128,5±3,1) мм рт. ст. ($p < 0,05$) і ДАТ з (95,1±0,5) мм рт. ст. до (83,5±0,3) мм рт. ст. ($p < 0,05$).

При проведенні добового моніторування АТ ефективність антигіпертензивних препаратів оцінювали не тільки за ступенем зниження АТ, а й за динамікою показників "навантаження тиском". Так, 24-годинні значення ІЧ САТ у хворих на ГХ з ЦД 2 типу знизились на (52,1±1,5)%, ІЧ ДАТ — на (33,1±2,4)%, (в обох випадках $p < 0,001$).

Така комбінація препаратів не впливала негативно на фізіологічний двофазний циркадний ритм АТ у хворих на ГХ з ЦД 2 типу і покращувала патологічні варіанти порушення циркадного ритму АТ.

Так, лікування привело до збільшення CI САТ і ДАТ у хворих з типом "non-dipper" до нормальних значень: з (6,5±0,9/5,2±1,3)% до (11,3±1,8/10,4±1,2)%; ($p < 0,05$). У хворих з типом "night-peaker" спостерігалася зміна знаку CI САТ і ДАТ з від'ємного на позитивний — з (-4,5±0,8/-3,3±0,7)% до (3,2±0,9/3,0±0,6)%, ($p < 0,001$), не досягаючи при цьому нормальних значень.

Комбінація зазначених препаратів достовірно знижувала варіабельність як САТ, так і ДАТ в обох групах хворих. САТ(Д) у хворих на ГХ з ЦД 2 типу знизився з (17,4±0,5) мм рт. ст. до (13,3±0,8) мм рт. ст. ($p < 0,05$), варіабельність ДАТ(Д), яка складала (16,5±0,9) мм рт. ст., складала (12,5±0,9) мм рт. ст. ($p < 0,05$).

У дослідженні встановлено, що ступінь ранкового підвищення АТ до кінця лікування периндоприлом і індапамідом достовірно зменшилась: САТ — з (60,21±2,77) мм рт. ст. до (49,18±3,15) мм рт. ст., ДАТ — з (45,16±3,18) до (35,16±2,12) мм рт. ст. у хворих на ГХ з ЦД 2 типу. В обстежених на ГХ без ЦД також спостерігалася вірогідна позитивна динаміка.

Дослідження є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини №1 та клінічної фармакології Харківського національного медичного університету: "Визначити клініко-фармакогенетичні аспекти ефективності терапії пацієнтів з метаболічним синдромом" (номер держреєстрації 0108U007047). Продовження досліджень у даному напрямку, поглиблене вивчення особливостей виділення альбуміну з сечею, добового моніторингу АТ, взаємозв'язки з вуглеводним та ліпідним обмінами, а також їх динаміка при використанні антигіпертензивної терапії дозволить більш ретельно підходити до лікування пацієнтів з

досліджуваною патологією, а також виділити найбільш важомі фактори розвитку серцево-судинного ризику та попередити можливі ускладнення.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ГХ з супутнім ЦД 2 типу у порівнянні з пацієнтами на ГХ без ЦД спостерігаються порушення вуглеводного обміну, що проявляється як вірогідним підвищенням глюкози крові натще на 38%, так і рівня глікольованого гемоглобіну на 28%, та ліпідного обміну у вигляді вірогідного збільшення рівнів тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та суттєвим зниженням ЛПВЩ.

2. Встановлено вірогідне підвищення екскреції альбуміну

з сечею на 71% у хворих на ГХ з ЦД 2 типу у порівнянні з пацієнтами на ГХ без ЦД.

3. Хворі на ГХ з ЦД 2 типу характеризуються частим розвитком несприятливих типів добового моніторингу АТ таких типів як "non-dipper" на 12%, "night-peaker" — на 5% у порівнянні з хворими на ГХ без порушення вуглеводного обміну.

4. Комбінована антигіпертензивна терапія периндоприлом у поєднанні з індапамідом викликає досягнення цільових рівнів АТ у 78% хворих на ГХ з ЦД 2 типу, так і без нього на 86% і не викликає погіршення вуглеводного обміну, сприяє вірогідному покращенню стану атерогенних ліпопротеїдів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бильченко А.В. Микроальбуминурия — специфический маркер высокого кардиоваскулярного риска и ее коррекция у больных артериальной гипертензией: Метод. рекоменд. — К., 2011. — 29 с.
2. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Щельцына Н.В. и др. // Кардиол. — 2005. — №7. — С. 27-33.
3. Паньків В.І. // Рацион. фармакотерапія. — 2008. — №1. — С. 31-38.
4. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України: Аналітично-статистичний посібник Національного наукового центру "Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска". — К.: Медінформ, 2011. — 165 с.
5. Сіренко Ю.М., Рековець О.Л., Савицький С.Ю. та ін. // Артериальная гипертензия. Клин. исследования. — 2010. — Т. 12, №4. — С. 40-43.
6. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly // J. Am. Coll. Cardiol. Published online. — 2011. — Apr. 25.
7. Araki S.I., Haneda M., Koya D. et al. // Diabetes. — 2007. — Vol. 56. — P. 1727-1730.
8. Bansal S., Wackers F.J., Inzucchi S.E. et al. // Diabetes Care. — 2011. — Vol. 34, №1. — P. 204-209.
9. Braunwald E., Domanski M., Fowler S. et al. // N. Engl. S. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 2058-2068.
10. De Fronze R.A., Abdul-Ghaui M. // Am. J. Cardiol. — 2011. — Vol. 108, Suppl. III. — P. 3-24.
11. De Silva N.M., Freathy R.M., Palmer T.M. et al. // Diabetes. — 2011. — Vol. 1. — P. 22-28.
12. Ferrannini E., Gastaldelli A., Iozzo P. // The Medical Clinics of North America. — 2011. — Vol. 95, №2. — P. 327-339.
13. Grundy S.M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92. — P. 399-404.
14. Moristita R., Ishii J., Kusumi Y. et al. // J. Atheroscler. Thromb. — 2009. — Vol. 16 (4). — P. 410-418.
15. Ruiz J., Egli M., Gianinazzi F. et al. // Rev. Med. Suisse. — 2010. — Vol. 6, №253. — P. 1176-1181.

ОБҐРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА ЛІНІЙНОЇ МОДЕЛІ СПОСТЕРЕЖЕНЬ ПРИ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ

В.Є.Доброва, І.А.Зупанець

Національний фармацевтичний університет, Харків

Ключові слова: клінічне випробування; лінійна модель; оцінка стану здоров'я; фактор впливу; показник відгуку

Запропонована концепція наукового аналізу клінічних випробувань (КВ), в рамках якої створені дві системи показників: фактори впливу та відгуки КВ, а також проведено їх класифікацію. Обґрунтована загальна лінійна математична модель планування КВ та оцінки його базових показників. Для оцінки впливу нового ЛЗ для різних дизайнів КВ розроблено моделі аналізу впливу лікувального фактора всередині групи та між групами пацієнтів. Подальша клінічна верифікація та інтерпретація цих моделей дозволить прогнозувати на початку випробування можливі результати впливу ЛЗ на різні групи показників стану пацієнтів та запобігатиме появі недостовірних оцінок КВ.

Кінцевим етапом розробки лікарських засобів є клінічні випробування (КВ), метою яких є отримання вичерпних науково обґрунтованих даних, що дозволяють регулюючим органам ухвалити конкретний лікарський засіб (ЛЗ) та дозволити його використання у широкій медичній практиці. Регулювання КВ в Україні здійснюється державним експертним центром Міністерства охорони здоров'я України (ДЕЦ МОЗ України), який розробив та затвердив правила, що регламентують порядок КВ і реєстрацію нових лікарських препаратів. Ці правила гармонізовані з єдиними вимогами до організації, обсягу та структури КВ, які прийняті в Європейському співтоваристві (*Директива 2001/20 ЄС Європейського парламенту і Ради*) [8-10].

Відповідно до правил ДЕЦ МОЗ України клінічне дослідження нового перспективного ЛЗ проводять на етапі отримання дозволу на медичне використання [3-5]. При цьому до КВ залучаються здорові добровольці (I фаза КВ) та певні групи хворих пацієнтів (II-IV фази КВ, інколи для дослідження деяких ЛЗ I фаза). Фази КВ організу-

ються в умовах клінічних центрів таким чином, що в процесі здійснення кожної фази КВ відбувається послідовне розширення знань щодо ЛЗ, який вивчається, та обережне включення у дослідження все більшого числа пацієнтів [3].

Враховуючи важливість забезпечення достовірності отриманих при КВ результатів, необхідність уніфікації та стандартизації експериментів, вибору адекватних методик обробки та оцінки результатів КВ, зменшення ризику участі людини (добровольця/пацієнта), необхідно за допомогою методів математичного моделювання провести логічне обґрунтування системи прийняття рішень при КВ та уникнути таким чином імовірних помилок.

Мета роботи полягала у розробці концепції наукового аналізу КВ, обґрунтуванні лінійної математичної моделі планування КВ та оцінці його базових показників.

Об'єктами спостережень у процесі КВ є організм пацієнтів (добровольців). Людський організм з точки зору системного аналізу становить складний фізико-біологічний комплекс взаємодіючих та таких, що

здійснюють при цьому взаємний вплив одна на одну різних функціональних систем, таких як:

- серцево-судинна система;
- репродуктивна система кровотворення;
- дихально-легенева система;
- нейронно-мозкова система аналізу загального стану організму та окремих його частин, а також управління функціональною діяльністю цих частин;
- опорно-рухова система, яка складається з кістково-м'язових підсистем;
- лімфосистема;
- шлунково-кишкова система;
- нирки та сечовивідні шляхи;
- статеві репродуктивна система;
- покривно-захисна система (шкіра, рогівка та ін.);
- сенсорно-інформаційна система (органи слуху, зору, нюху, рецептори шкіри, смакові рецептори тощо).

Здорова життєдіяльність людини пов'язана зі споживанням їжі (харчування), води, інших поживних рідин та диханням. Оточуючий біологічний світ впливає на людину шляхом вірусно-бактеріального впливу мікроорганізмів із зовнішньо-

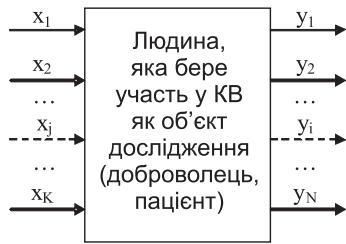


Рис. Загальна лінійна модель спостережень при КВ

го середовища, крім того організм піддається деяким інформаційним впливам, дії фізичних полів (електромагнітного, гравітаційного, магнітного, теплового та ін.), а також внутрішнім інтелектуально-пошуковим впливам, які виробляються у процесі нервово-мозкової активності самої людини.

Таким чином, перш за все виділимо зовнішні фактори впливу, не пов'язані з лікуванням:

- їжа (харчування), напої та вода;
- режим життя;
- оточуюче середовище;
- вірусно-бактеріальний вплив мікроорганізмів у оточуючому середовищі;
- різні фізичні поля природного походження (електромагнітне, магнітне, гравітаційне та ін.);
- психологічний вплив з боку оточуючих людей та ін.

У процесі лікування людський організм окрім впливу вищезазначених факторів піддається корегуючим лікувальним впливам, які можна класифікувати так:

- одноразове або багаторазове, розподілене у часі введення у організм різними способами ЛЗ;
- фізіотерапевтичний вплив;
- хірургічний вплив;
- психотерапевтичний вплив тощо.

При організації та виконанні КВ дослідників цікавлять результати лікувального впливу нових ЛЗ або їх комбінації з іншими типами корегуючих лікувальних впливів у межах різнопланового дослідження їх дії. Для цього створюється перелік

характеристик, який складається на основі існуючих сучасних клініко-діagnostичних методів вимірювання параметрів, що характеризують стан організму пацієнта; оцінок лікарів, зроблених на основі фізикального огляду пацієнтів; відгуків-скарг пацієнтів, а також на основі психологічних гіпотез щодо кореляції цих суб'єктивних скарг з дійсним станом пацієнта. За цими характеристиками складається оцінка стану здоров'я пацієнтів, які беруть участь у КВ, та визначається ефективність впливу нового ЛЗ [1, 2, 6, 7].

Пропонуємо узагальнити ці характеристики як відгуки на вплив у КВ та згрупувати їх у дві категорії: кількісно оцінювані та суб'єктивні відгуки на вплив у КВ.

Кількісно оцінювані відгуки у КВ:

- параметри аналізів крові;
- параметри аналізів сечі;
- параметр аналізів слини, мокротиння та інших біологічних рідин;
- параметри аналізів тканин;
- параметри, отримані у результаті фізіодіagnostичних обстежень (вимірювання АТ, температури, параметрів ЕКГ, ЕЕГ, УЗД та ін.).

Суб'єктивні відгуки у КВ, що отримуються шляхом суб'єктивної оцінки:

- результати опитування пацієнтів стосовно їх стану;
- результати фізикального огляду лікарів;
- результати оцінки наявності / відсутності побічних явищ або побічних реакцій (ПР/ПЯ);
- результати психологічного аналізу пацієнтів тощо.

Загальна модель спостережень при будь-якому КВ наведена на рис., де \bar{x} — вектор впливів; \bar{y} — вектор відгуків; i — порядковий номер відгуку ($i=1, 2, \dots, N$); $i \in (1, n)$ — номери кількісних відгуків; $i \in (n+1, m)$ — номери суб'єктивно оцінених

відгуків, наданих пацієнтами; $i \in (m+1, N)$ — номери суб'єктивно оцінених відгуків, наданих лікарями; j — порядковий номер фактора-впливу ($j=1, 2, \dots, K$); $j \in (1, k)$ — номери постійних факторів-впливів; $j \in (k+1, K)$ — номери випадкових факторів-впливів.

Лінійна модель спостережень при КВ відноситься до класу функціональних моделей з випадковими факторами. Усі фактори $\{x_j\}$ є випадковими за винятком одного (лікувального впливу), який є адитивною детермінованою складовою.

Складемо модельні рівняння для такої моделі спостережень при КВ. Запишемо i -ий відгук для l -го пацієнта таким математичним рівнянням:

$$y_{il} = \beta_{1il} \cdot x_1 + \beta_{2il} \cdot x_2 + \dots + \beta_{kil} \cdot x_k + e_{il}, \quad (1)$$

де: β_{jil} — постійні коефіцієнти, значення яких визначено за допомогою одного з відомих методів оцінки (експертна оцінка, структурне та системне визначення тощо);

e_{il} — похибка (невизначеність) вимірювання відгуку.

Розглянемо систему таких модельних рівнянь для l -го пацієнта у розгорнутому вигляді:

$$\begin{cases} y_{1l} = \beta_{11l} \cdot x_1 + \beta_{21l} \cdot x_2 + \dots + \beta_{k1l} \cdot x_k + e_{1l}, \\ y_{2l} = \beta_{12l} \cdot x_1 + \beta_{22l} \cdot x_2 + \dots + \beta_{k2l} \cdot x_k + e_{2l}, \\ \vdots \\ y_{il} = \beta_{1il} \cdot x_1 + \beta_{2il} \cdot x_2 + \dots + \beta_{kil} \cdot x_k + e_{il}, \\ \vdots \\ y_{Nl} = \beta_{1Nl} \cdot x_1 + \beta_{2Nl} \cdot x_2 + \dots + \beta_{kNl} \cdot x_k + e_{Nl}. \end{cases} \quad (2)$$

У матричному вигляді ця система рівнянь буде такою:

$$\|Y_l^{N \times 1}\| = \|\beta_l\| \times \|X^{K \times 1}\| + \|e_l^{N \times 1}\|, \quad (3)$$

де:

$$\|Y_l^{N \times 1}\| = \begin{pmatrix} y_{1l} \\ y_{2l} \\ \vdots \\ y_{il} \\ \vdots \\ y_{Nl} \end{pmatrix} \quad \text{— матриця відгуків;}$$

$$\|X^{K \times 1}\| = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_k \end{pmatrix} \quad \text{— матриця факторів впливу;}$$

$$\|e_i^{N \times 1}\| = \begin{pmatrix} e_{i1} \\ e_{i2} \\ \vdots \\ e_{iN} \end{pmatrix} \text{ — матриця невизначеностей вимірювань;}$$

$\|\beta_i'\|$ — матриця транспонована до $\|\beta_i\|$, де

$$\|\beta_i\| = \begin{pmatrix} \beta_{1i1} & \beta_{1i2} & \cdots & \beta_{1iN} \\ \beta_{2i1} & \beta_{2i2} & \cdots & \beta_{2iN} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \beta_{Ki1} & \beta_{Ki2} & \cdots & \beta_{KiN} \end{pmatrix}.$$

У КВ можуть порівнюватися не тільки відгуки на вплив ЛЗ у одній групі, а також проводиться порівняння цих показників між декількома групами. У цьому випадку важливо визначити залежність і-го відгуку для усієї групи L — пацієнтів. Тоді система модельних рівнянь для M-тої групи пацієнтів буде визначатися таким чином:

$$\|Y_i^{L \times 1}\| = \|\beta_i'\| \times \|X^{K \times 1}\| + \|e_i^{L \times 1}\|, \quad (4)$$

де:

$$\|Y_i^{L \times 1}\| = \begin{pmatrix} y_{i1} \\ y_{i2} \\ \vdots \\ y_{iN} \end{pmatrix} \text{ — матриця значень } i\text{-го відгуку;}$$

$$\|X^{K \times 1}\| = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_K \end{pmatrix} \text{ — матриця факторів впливу;}$$

$$\|e_i^{L \times 1}\| = \begin{pmatrix} e_{i1} \\ e_{i2} \\ \vdots \\ e_{iN} \end{pmatrix} \text{ — матриця невизначеностей вимірювань;}$$

$\|\beta_i'\|$ — матриця транспонована до $\|\beta_i\|$, де

$$\|\beta_i\| = \begin{pmatrix} \beta_{1i1} & \beta_{1i2} & \cdots & \beta_{1iN} \\ \beta_{2i1} & \beta_{2i2} & \cdots & \beta_{2iN} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \beta_{Ki1} & \beta_{Ki2} & \cdots & \beta_{KiN} \end{pmatrix}.$$

На I та II фазах КВ та дослідження біоеквівалентності лі-

кувальні фактори є чітко детерміновані, а зовнішні фактори впливу такі як їжа, вода, напої, розклад життя та оточуюче середовище є псевдо детермінованими. Так, під час проведення I фази КВ та при дослідженні біоеквівалентності добровольці (здорові люди) мають знаходитися на клінічній базі, вищезазначені фактори є обумовленими та чітко контрольованими, тобто також детермінованими. На II фазі хворі пацієнти можуть приймати експериментальний ЛЗ як у межах стаціонару (лікарні), так і амбулаторно, тоді достатньо детерміновані чіткими умовами проведення лікування зовнішні фактори впливу такі як їжа, вода, напої, розклад життя та оточуюче середовище отримують випадкову складову. Вага цієї складової збільшується зі збільшенням кількості пацієнтів, що беруть участь у КВ, та із залученням багатьох клінічних установ для проведення досліджень (багатоцентрові дослідження).

При проведенні III та IV фаз КВ навіть лікувальний фактор стає псевдо детермінованим, тому що до дослідження, як правило, залучаються найширші верстви пацієнтів, які приймають ЛЗ за призначенням лікарів-учасників КВ, але роблять це практично самостійно без тотального контролю за моментом введення ЛЗ та добровільно контролюють цей процес у спеціальних документах — щоденниках пацієнта. В цій ситуації виникає можливість випадкового порушення схеми та дозування прийому ЛЗ, тобто випадковий чинник.

Усі інші фактори впливу (мікроорганізми в оточуючому середовищі, різні фізичні поля природного фону, психологічний вплив з боку оточуючих людей та ін.) є випадковими.

При обробці результатів КВ у відповідності до його дизайну проводиться аналіз впливу

лікувального фактора всередині групи пацієнтів, а також порівняння такого впливу між групами, наприклад, контрольною та експериментальною.

Модель аналізу впливу лікувального фактора всередині групи пацієнтів.

Враховуючи модельні рівняння для лінійної моделі спостережень при КВ формула (1), оцінку впливу лікувального фактора всередині групи до та після проведення КВ пропонуємо визначити так:

$$y_{i1}^a - y_{i1}^b = \beta_{1i1} \cdot x_1 + \beta_{2i1} \cdot \Delta x_2 + \dots + \beta_{Ki1} \cdot \Delta x_K + \Delta e_{i1}, \quad (5)$$

де: $\Delta x_j = x_j^a - x_j^b$ — прояв впливу j-го випадкового фактора під час КВ, центрована випадкова величина;

$\Delta e_{i1} = e_{i1}^a - e_{i1}^b$ — різниця похибок визначення відгуків y_{i1} до та після впливу лікувального фактора.

Індекс b означає стан змінної (фактора або відгуку) до впливу ЛЗ, індекс a — після нього.

Фактор x_1 моделює вплив досліджуваного ЛЗ, тому визначивши за системою таких рівнянь (5) функціональний взаємозв'язок між зміною відгуку до та після впливу ЛЗ та фактором впливу x_1 , можна спрогнозувати наскільки зміна фактора впливу вплине на відгук у організмі людини.

Модель аналізу впливу лікувальних факторів між групами пацієнтів.

Розглянемо іншу схему оцінки впливу ЛЗ — порівняння між контрольною (далі позначатимемо індексом "T") та експериментальною (далі позначатимемо індексом "R") групами. В цьому випадку модель аналізу КВ та оцінки його показників буде визначатися таким чином:

$$\|\Delta Y^{N \times 1}\| = \|\beta'\| \times \|\Delta X^{K \times 1}\| + \|\Delta e^{N \times 1}\|, \quad (6)$$

де:

$$\|\Delta Y^{N \times 1}\| = \left\| \bar{Y}^{N \times 1} \right\|_R - \left\| \bar{Y}^{N \times 1} \right\|_T = \begin{pmatrix} \bar{y}_{R1} - \bar{y}_{T1} \\ \bar{y}_{R2} - \bar{y}_{T2} \\ \vdots \\ \bar{y}_{RN} - \bar{y}_{TN} \end{pmatrix}$$

матриця порівняння середніх значень для i -го відгуку між групами;

$$\|\Delta X^{K \times 1}\| = \|\bar{X}^{K \times 1}\|_R - \|\bar{X}^{K \times 1}\|_T = \begin{vmatrix} X_{R1} - X_{T1} \\ X_{R2} - X_{T2} \\ \dots \\ X_{RK} - X_{TK} \end{vmatrix} —$$

матриця різниці між факторами впливу при використанні експериментального і досліджуваного препаратів;

$$\|\Delta e^{N \times 1}\| = \|\bar{e}^{N \times 1}\|_R - \|\bar{e}^{N \times 1}\|_T = \begin{vmatrix} \bar{e}_{R1} - \bar{e}_{T1} \\ \bar{e}_{R2} - \bar{e}_{T2} \\ \dots \\ \bar{e}_{RN} - \bar{e}_{TN} \end{vmatrix} —$$

матриця різниць середніх оцінок невизначеностей вимірювань при використанні двох ЛЗ;

$\|\hat{\beta}'\|$ — матриця транспонована до $\|\hat{\beta}\|$, де

$$\|\hat{\beta}\| = \begin{vmatrix} \beta_{11} & \beta_{12} & \dots & \beta_{1N} \\ \beta_{21} & \beta_{22} & \dots & \beta_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \beta_{K1} & \beta_{K2} & \dots & \beta_{KN} \end{vmatrix} —$$

матриця узагальнених для обох груп коефіцієнтів, які характеризують ступінь впливу фактора.

Відповідно до такої моделі ми можемо на початку дослідження оцінити прогнозований напрямок впливу нового ЛЗ, наприклад, за апіорними даними щодо тестового ЛЗ та визначити, як повинен змінюватися i -ий відгук після впливу — зростати або зменшуватися. Далі визначаємо елементи матриці порівняння значень для i -го відгуку між групами. Порівнюючи їх з нулем, ми можемо визначити, який препарат діє краще, наприклад, при очікуваному зростанні відгуку, якщо $\Delta Y_i > 0$, тоді можемо вважати, що експериментальний препарат діє краще, а якщо $\Delta Y_i < 0$, тоді для i -го відгуку тестовий препарат перевищує за своїми

лікувальними можливостями новий ЛЗ.

ВИСНОВКИ

Запропонована концепція наукового аналізу КВ, в рамках якої створені дві системи показників: фактори впливу та відгуки КВ, а також проведено їх класифікацію. Обґрунтована загальна лінійна математична модель планування КВ та оцінки його базових показників. Для оцінки впливу нового ЛЗ для різних дизайнів КВ розроблені моделі аналізу впливу лікувального фактора всередині групи та між групами пацієнтів. Подальша клінічна верифікація та інтерпретація цих моделей дозволить прогнозувати на початку випробування можливі результати впливу ЛЗ на різні групи показників стану пацієнтів та запобігатиме появі недостовірних оцінок КВ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доброва В.Є., Зупанець І.А. // Клінічна фармація. — 2011. — Т. 15, №4. — С. 18-21.
2. Доброва В.Є., Зупанець І.А. // Управління, економіка та забезпечення якості у фармації. — 2011. — Вип. 3 (17). — С. 17-22.
3. Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева, Т.К.Ефимцевой, Ю.Б.Белоусова и др. — 2-е изд., перераб. и дополн. — К.: МОРИОН, 2006. — 456 с.
4. Лікарські засоби. Належна клінічна практика: Настанова 42-7.0:2005 / Міністерство охорони здоров'я України. — Офіц. вид. — К.: Вид-во ТОВ "Моріон", 2009. — 38 с.
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №690 від 23.09.2009 "Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань" [Електронний ресурс]. — Режим доступу до законодавчо-нормативного документу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z1010-09>.
6. Наукове обґрунтування моделі організації та проведення клінічних випробувань за участі здорових добровольців / І.А.Зупанець: Метод. рекомендації. (59.11/256.11). — К., 2011. — С. 32.
7. Пат. №94156 Україна. Спосіб визначення переносимості лікарських засобів при проведенні першої фази клінічних досліджень / В.Є.Доброва, В.Ф.Усенко, І.А.Зупанець, Н.П.Безугла, А.С.Шаломай. Заявл.: 21.09.2009. Опубл.: 11.04.2011. — Бюл. №7. — С. 4.
8. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Topic E 6 (R1) // International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 2001. — London, 2008. — 60 p.
9. Kevin J. Carroll, Florence Le Maulf // Drug Information J. — 2011. — Vol. 45. — P. 657-667.
10. Sjogren Niclas, Stig Johan Wiklund // Drug Information J. — 2011. — Vol. 45. — P. 759-765.

ДОСЛІДЖЕННЯ МІЖНАРОДНОГО ДОСВІДУ ВПРОВАДЖЕННЯ ОЦІНКИ ТЕХНОЛОГІЙ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я І ФАРМАЦІЇ

А.С.Немченко, К.Л.Косяченко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: охорона здоров'я; оцінка технологій; національна фармацевтична політика; національні програми

Наведені результати дослідження міжнародного досвіду впровадження системи оцінки технологій в охороні здоров'я і фармації (ОТОЗ). Визначено шість історичних періодів формування систем ОТОЗ у країнах зарубіжжя та з'ясовано, що на сучасному етапі формування національних програм з ОТОЗ є пріоритетним завданням національної політики країн у сфері охорони здоров'я. Визначено порядок проведення ОТОЗ у країнах Європи, який містить чотири етапи — підготовчий, технологічний, результативний та постоціночний, а також сформульовано змістовну частину етапів ОТОЗ. Проаналізовано загальні підходи до впровадження ОТОЗ країнами Європи, визначено рівні їх впровадження, джерела фінансування, основні напрями діяльності зазначених систем. Встановлено, що найбільш суттєві відмінності у системах ОТОЗ містять методики проведення оцінки. Ці відмінності полягають у рівнях прийняття соціально-політичних рішень, критеріях та методах визначення статусу технологій, термінах проведення оцінки.

Сучасне поширення нових технологій охорони здоров'я (ОЗ) привело до суттєвого поліпшення стану здоров'я та якості життя людей. Проте одночасно з'явилися труднощі, пов'язані з отриманням достовірної інформації щодо споживчої цінності медичних і фармацевтичних послуг у порівнянні з витратами, ресурсами платників у системі ОЗ. У цьому плані оцінка технологій ОЗ (ОТОЗ) представляє собою інструмент, який все ширше застосовується країнами зарубіжжя для досягнення максимальної ефективності ОЗ в умовах обмежених ресурсів [1, 8, 9]. Відповідно до рішень асамблеї ВООЗ доступ до безпечних і прийнятних за вартістю технологій ОЗ має особливо важливе значення для забезпечення справедливості у розподілі фінансових ресурсів країн [2]. Поряд з цим зазначається, що у багатьох країнах, у тому числі і в Україні, відсутні системи ОТОЗ, що значно знижує ефективність систем ОЗ у реалізації основних принципів національної фармацевтичної

політики (НФП) — якості, доступності медичної і фармацевтичної допомоги і раціонального використання ресурсів.

Матеріали та методи

З огляду на вищезгадане метою нашого дослідження було дослідження міжнародного досвіду впровадження систем ОТОЗ. Основними завданнями роботи визначено:

- аналіз впровадження систем ОТОЗ у світовій практиці в історичному аспекті;
- дослідження загальних підходів до застосування систем ОТОЗ різними країнами;
- визначення відмінностей національних систем ОТОЗ.

У дослідженні було використано метод системного аналізу, зокрема документальний та економіко-статистичний, зокрема узагальнення та групування даних.

Результати та їх обговорення

Відповідно до завдань дослідження встановлено, що вперше термін "оцінка технологій" (ОТ) був введений у 1965 р. під

час обговорень у комітеті з питань науки і астронавтики в Палаті представників США. Було підкреслено, що головним завданням цієї оцінки є надання повної та неупередженої інформації щодо економічних, соціальних, правових та етичних наслідків впровадження та використання технологій з метою прийняття політичних рішень. Перші дослідження з ОТ були проведені Національним науковим фондом США, за їх результатами відбулись слухання у Конгресі США, а у 1973 р. було засновано Бюро технічної оцінки (БТО). У 1975 р. створено Національну програму системи ОТОЗ. На нашу думку, в процесі впровадження ОТОЗ у міжнародну практику можна визначити шість історичних періодів (табл. 1) [1-4, 6-9].

Основним фактором стрімкого розвитку ОТОЗ у країнах Європи є значне подорожчання послуг у сфері ОЗ. За даними Організації економічного співробітництва та розвитку (Organisation for Economic Cooperation and Development — OECD) (рис. 1) для чотирнадцяти країн Західної Європи, а також США та Японії показник приросту частки ВВП, що витрача-

Таблиця 1

Історичні періоди впровадження оцінки технологій охорони здоров'я у міжнародну практику

Періоди (роки)	Характеристика періоду
I (1975 р.)	Заснування БТО при Конгресі США; впровадження Національної програми з ОТОЗ.
II (1987 р.)	Впровадження ОТОЗ в Європі. Створення шведської ради з ОТОЗ.
III (1990-2000 рр.)	Поширення ОТОЗ практично по всіх європейських країнах та визнання з боку міжнародних організацій.
IV (2003 р.)	ОТОЗ визнано важливим інструментом у політиці ЄС у галузі ОЗ.
V (2008-2010 р.)	Прийняття Талліннської хартії. Її основним завданням було визначено необхідність впровадження ОТОЗ у країнах світу з метою підвищення ефективності управлінських рішень у сфері ОЗ.
Сучасний період	Уніфікація методів ОТОЗ у країнах ЄС. Розробка національних програм ОТОЗ на пострадянському просторі.

лась на ОЗ за період з 1970 по 2009 рр., у середньому склав 105%. Для окремих країн, таких як Іспанія, Люксембург та Португалія, цей показник перевищив 200% [5].

На думку зарубіжних фахівців лівову частку цього зростання складають витрати на медичні технології та ЛЗ [1, 8, 9]. Отже, з позицій НФП впро-

вадження ОТОЗ є на сьогодні необхідним інструментом забезпечення доступності ЛЗ, в першу чергу, в межах систем ціноутворення і реімбурсації їх вартості. Проте методи проведення ОТОЗ і форми використання її результатів суттєво відрізняються в різних країнах, а це породжує ряд проблем, що стосуються використання ре-

зультатів ОТОЗ для прийняття рішень.

Тому наступним етапом нашого дослідження став аналіз основних підходів до впровадження систем ОТОЗ у країнах з розвиненими системами зазначеної оцінки, але з відмінностями у системах ціноутворення на ЛЗ та реімбурсації їх вартості. Такими країнами обрано Данію, Швецію, Францію, Німеччину та Нідерланди [1-4, 6-9]. За результатами аналізу нами визначені рівні впровадження систем ОТОЗ, джерела фінансування, а також основні напрями діяльності зазначених систем (табл. 2).

Відповідно до результатів аналізу проведення ОТ фінансуються виключно з бюджетів ОЗ, що унеможлиблює лобювання інтересів окремих операторів медичного та фармацевтичного ринку. Напрями діяльності систем ОТОЗ суттєво відрізняються, але всіма країнами формуються звіти за результатами проведених оцінок.

Далі нами було сформульовано чотири етапи впроваджен-

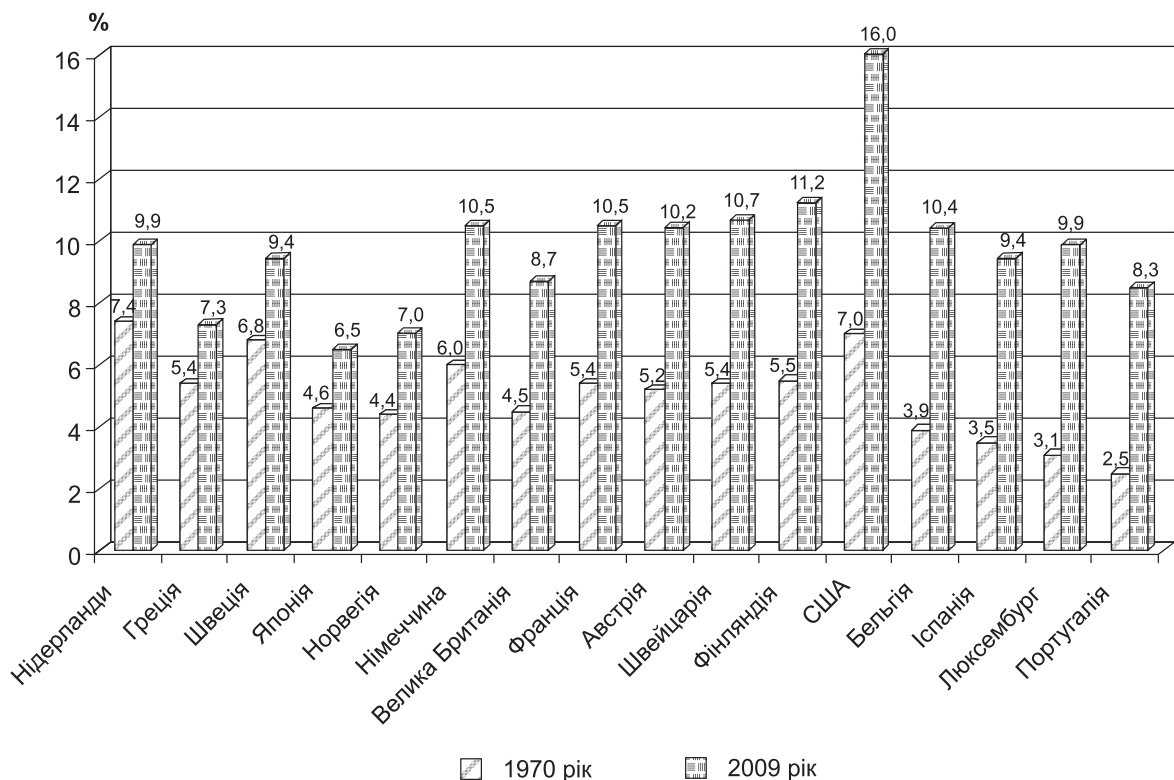


Рис. 1. Динаміка витрат на ОЗ країнами зарубіжжя як відсоток від ВВП (за даними OECD)

Таблиця 2

**Аналіз основних підходів до впровадження систем оцінки технологій
охорони здоров'я у країнах зарубіжжя**

Основні підходи до впровадження систем ОТОЗ	Країна				
	Данія	Швеція	Франція	Німеччина	Нідерланди
Рівень впровадження (рік впровадження)	Національний (1997 р.) Регіональний (1999 р.) Рівень ЛПЗ (2001 р.)	Регіональний (1984 р.) Національний (1987 р.)	Регіональний (1982 р.) Національний (2005 р.)	Національний (2001 р.)	Національний (2001 р.)
Джерела фінансування	Бюджет ОЗ	Бюджет ОЗ	Бюджет ОЗ	Бюджет ОЗ	Бюджет ОЗ
Напрями діяльності систем ОТОЗ:					
1. Виявлення новітніх технологій на внутрішньому ринку країн	—	*	*	—	—
2. Дослідження медичних послуг, формування їх реєстрів	—	—	—	*	*
3. Розробка клінічних керівництв, організація тематичних конференцій	—	—	—	—	*
4. Формування інформаційних повідомлень для хворих	—	*	—	*	—
5. Навчально-освітня діяльність	*	*	—	—	—
6. Формування звітів з ОТ	*	*	*	*	*

ня систем ОТОЗ (рис. 2). Першим етапом є підготовчий. Він складається з виявлення необ-

хідності оцінки технологій ОЗ, формулювання пріоритетів, зазвичай це рівень цін на ЛЗ та/

або обсяг реімбурсації їх вартості, формування робочих груп та інші підготовчі заходи.

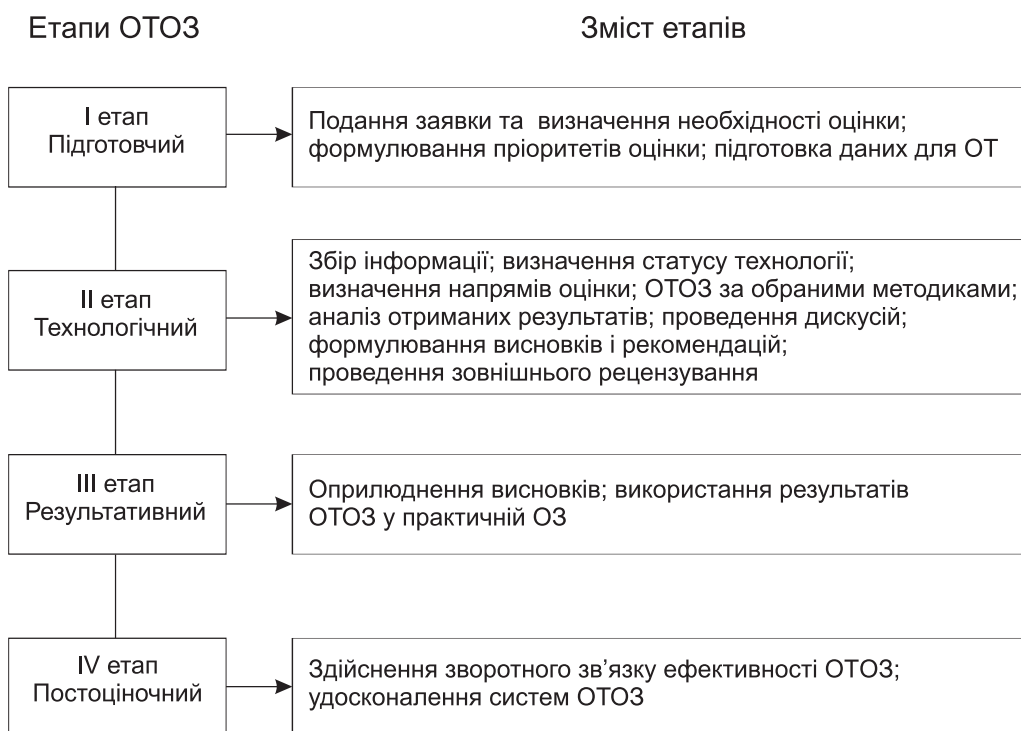


Рис. 2. Загальний порядок проведення ОТОЗ у країнах зарубіжжя

На другому етапі (технологічному) проводиться пошук та аналіз літературних джерел, збір власних даних; безпосередньо ОТ за затвердженими методиками.

Нами встановлено, що основні напрями впровадження ОТОЗ є спільними для країн аналізу і містять такі аспекти:

- технічну безпеку та ефективність;
- клінічну безпеку;
- клінічну ефективність і дієвість;
- вартість і ефективність;
- організаційні аспекти;
- соціальні, правові, етичні та культурні аспекти.

На наступному етапі ОТОЗ (результативному) оприлюднюються загальні висновки оцінки, як правило, у вигляді звітів або методичних рекомендацій.

Заключний (постоціночний) етап ОТОЗ включає систематичний моніторинг стану здоров'я населення та технологій в галузі ОЗ. За результатами моніторингу формулюються напрями удосконалення оцінки та вносяться зміни до статусу технологій.

Поряд зі спільними підходами до впровадження ОТОЗ нами виявлено ряд відмінностей проведення оцінки. Найбільші розбіжності зустрічаються у методиках проведення оцінки, а саме у:

- визначенні системи індикаторів позитивного ефекту для систем ОЗ. У переважній більшості країн це показ-

ники захворюваності, смертності, показники впливу на бюджеті ОЗ;

- критеріях визначення статусу технології. Основним критерієм є на сьогодні фармакотерапевтичні характеристики. Однак, у Данії, Нідерландах використовують економічні (цінові) критерії; у Німеччині — ступінь інноваційності технології;
- методах визначення статусу технології. У всіх країнах застосовуються фармакоекономічні методи оцінки. Переважно це метод витрати / ефективність. Окремі країни (Данія, Швеція, Франція) як основний метод оцінки використовують метод витрати / корисність з обчисленням індексу QALYs;
- рівнях впровадження рішень з ОТ. Це залежить від адміністративно-територіального устрою країн, а також від структури управління систем ОЗ та розподілу ресурсів. Рішення з ОТ можуть бути впроваджені виключно на державному рівні (Велика Британія, Німеччина, Нідерланди), державному та регіональному (Франція, Швеція), а також додатково на рівні ЛПЗ (Данія);
- термінах впровадження ОТ. Загалом цей термін складає від 6 місяців до 2-х років. Найкоротші мають Велика Британія (10 міс.) та Нідерланди (близько 6 міс.) за ра-

хунок обмеження найменувань ЛЗ (тільки нові), що потребують оцінки.

Таким чином, зазначені розбіжності унеможливають застосування уніфікованих результатів ОТ для різних країн. Це обумовлює необхідність впровадження національних програм ОТОЗ.

ВИСНОВКИ

1. За результатами історичного аналізу зарубіжного досвіду визначено шість історичних періодів формування та застосування ОТОЗ та з'ясовано, що на сучасному етапі формування національних програм з ОТОЗ є пріоритетним завданням національної політики країн у сфері ОЗ.

2. На підставі результатів аналізу загальних підходів до впровадження ОТОЗ країнами Європи визначені рівні їх впровадження, джерела фінансування, а також основні напрями діяльності зазначених систем.

3. Визначено порядок проведення ОТ, який містить чотири етапи — підготовчий, технологічний, результативний та постоціночний, а також сформульовано змістовну частину етапів ОТОЗ.

4. Встановлено, що найбільш суттєві відмінності у системах ОТОЗ містять методики проведення оцінки. Ці відмінності полягають у рівнях прийняття соціально-політичних рішень, критеріях та методах визначення статусу технологій, термінах проведення оцінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дэвид Б. // *The Health Policy Bull. of the Eur. Observatory on Health Systems and Policies*. — 2009. — Vol. 13, №1. — P. 15.
2. Системы здравоохранения для здоровья и благосостояния. Таллиннская хартия ВООЗ от 27.06.2008 г.: Режим доступа: <http://www.euro.who.int>. — Назва з екрану.
3. Hutton J. // *Intern. J. of Technol. Assessment in Health Care*. — 2006. — Vol. 22. — P. 10-18.
4. Martelli F. // *Intern. J. of Technol. Assessment in Health Care*. — 2007. — Vol. 23. — P. 414- 424.
5. Organisation for Economic Cooperation and Development. Statistics Portal. — Режим доступа: http://www.oecd.org/home/0,2987,en_2649_201185_1_1_1_1_1,00.html. — Назва з екрану.
6. Sorenson C. // *The Health Policy Bull. of the Eur. Observatory on Health Systems and Policies*. — 2009. — Vol. 11, №1. — P. 12.

7. Sorenson C., Drummond M., Busse R. et al. // Eur. Observatory on Health Systems and Policies. — 2008. — 33 p. — Режим доступу: <http://www.euro.who.int/pubrequest?language=Russian>. — Назва з екрану.
8. Suhrcke M., McKee M., Rocco L. // Eur. Observatory on Health Systems and Policies. — 2008. — 55 p. Режим доступу: <http://www.euro.who.int/pubrequest>. — Назва з екрану.
9. Velasco M., Finn G., Kristensen B. et al. // Eur. Observatory on Health Systems and Policies. — 2010. — 45 p. — Режим доступу: <http://www.euro.who.int/pubrequest>. — Назва з екрану.

Адреса для листування: 61168, м. Харків,
вул. Блюхера, 4. Тел. (572) 67-91-70.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.12.2011 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **амоксицилін** (Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики, пеніциліни. Код АТС J01C A04)

Хворому П. (52 роки) на гострий бронхіт було призначено препарат, який містить амоксицилін (перорально по 500 мг 2 рази на добу). Після третього застосування препарату, який містить амоксицилін, у хворого з’явилися висипання за типом кропив’янки та відчуття свербіж. Одночасно хворий приймав амбробене, зілак-форте. Препарат, який містить амоксицилін, було відмінено, для корекції стану призначено тавегіл, алертек, ентеросгель. 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 регіонального відділення по м. Києву ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **мелоксикам** (Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Код АТС M01AC06)

Хворій О. (26 років) на поперековий остеоартроз, гостру правобічну люмбоішіалгію було призначено препарат, який містить мелоксикам (внутрішньом’язово по 15 мг 1 раз на добу). Після першого введення препарату, який містить мелоксикам, у хворої з’явилося запаморочення, серцебиття, загальна слабкість, шум у голові. Після відміни препарату, який містить мелоксикам, зазначені явища минули самостійно без наслідків.

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

Інформація надійшла від Тернопільського 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.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ГІПОУРИКЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГУСТИХ ЕКСТРАКТІВ ЛОПУХА ВЕЛИКОГО

Мохамад Махмуд Ассаф, К.Г.Щокіна, С.М.Дроговоз

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: густі екстракти кореня та листя лопуха великого; гіпоурикемічна дія; подагра

Відомо, що підвищений вміст сечової кислоти в крові не тільки призводить до подагри та подагричного артриту, які є одними з найпоширеніших захворювань суглобів, але є складовим фактором метаболічного синдрому, фактором ризику розвитку гострої та хронічної ниркової недостатності, артеріальної гіпертензії, порушень мозкового кровообігу, інсулінорезистентності тощо. Наведені результати експериментального дослідження гіпоурикемічної дії густих екстрактів кореня та листя лопуха великого на моделі оксонат-індукованої гіперурикемії у щурів. Доведено, що густий екстракт кореня лопуха в дозі 25 мг/кг чинить гіпоурикемічну дію, за якою не поступається алопуринолу в дозі 10 мг/кг. На відміну від алопуринолу екстракт кореня лопуха виявляє також урикозуричну дію. Екстракт листя лопуха великого в дозі 25 мг/кг проявляє тенденцію до гіпоурикемічної та урикозуричної дії. Густі екстракти кореня та листя лопуха чинять діуретичний ефект, до механізму дії якого долучається збільшення швидкості клубочкової фільтрації.

Згідно з останніми епідеміологічними дослідженнями розповсюдження підвищеного рівня сечової кислоти (СК) в плазмі крові (гіперурикемії) становить у середньому 12% у світовій популяції [10, 16]. Подагра — поліетіологічне захворювання, яке характеризується порушенням пуринового обміну та відкладенням у тканинах кристалів уратів, є одним з найпоширеніших захворювань суглобів у людей похилого віку. Також відомо, що підвищений вміст сечової кислоти в крові є складовим фактором метаболічного синдрому, фактором ризику розвитку гострої та хронічної ниркової недостатності, артеріальної гіпертензії, порушень мозкового кровообігу, інсулінорезистентності тощо [9, 13, 15].

Корекція гіперурикемії здійснюється за допомогою урикодепресивних та урикозуричних засобів. Еталонним урикодепресивним препаратом є алопуринол, який пригнічує ксантиноксидазу [3, 14]. Але алопуринол протипоказаний до застосування у хворих на ниркову недостатність та при

вагітності [3]. До основних урикозуричних засобів, що збільшують виведення сечової кислоти нирками, належать пробенецид, сульфінпіразон, бензбромарон, етамід і колхіцин. Але використання урикозуричних засобів обмежене, їх призначають як альтернативу алопуринолу при нирковому типі гіперурикемії з недостатнім виведенням сечової кислоти, але лише за відсутності хронічної ниркової недостатності, уролітіазу, захворювань печінки та шлунково-кишкового тракту [3, 17]. Отже, створення ефективних та безпечних препаратів з урикозуричною та гіпоурикемічною дією є актуальним завданням. Останнім часом розробляються урикозуричні та урикодепресивні засоби рослинного походження [1, 5, 7].

При дослідженні гіпоурикемічних засобів на гризунах, які на відміну від людини перетворюють СК на алантоїн за допомогою ферменту урикази, викликає необхідність інгібувати цей фермент [12].

Мета дослідження — експериментальне вивчення впли-

ву густих екстрактів кореня та листя лопуха великого, які були отримані на кафедрі ботаніки НФаУ під керівництвом проф. Хворост О.П., на перебіг моделі гіперурикемії в експериментальних тварин.

Матеріали на методи

Вивчення гіпоурикемічної дії екстрактів лопуха проводили у співставленні з референс-препаратом алопуринолом на білих щурах масою 200-230 г на моделі гіперурикемії, яку відтворювали шляхом внутрішньочеревинного введення оксонату калію (Aldrich, Німеччина) в дозі 250 мг/кг [12]. Через 2 год відбирали проби крові з судин кінчика хвоста та визначали видільну функцію нирок в умовах водного діурезу. Водне навантаження (3% від маси тіла) вводили внутрішньошлунково [6].

Доза екстрактів кореня та листя лопуха 25 мг/кг була визначена у попередніх дослідженнях, доза алопуринолу 10 мг/кг використовується на оксонат-індукованій моделі гіперурикемії [8, 14].

Гіпоурикемічну дію досліджуваних препаратів оцінювали за наступними показниками: рівень СК в крові та сечі, екскреція СК. Для з'ясування

Таблиця

Вплив екстрактів кореня лопуха, листя лопуха та алопуринолу на концентрацію сечової кислоти в крові, ниркову екскрецію сечової кислоти та креатиніну в умовах оксонат-індукованої гіперурикемії в щурів, n = 24

Групи тварин		Вміст СК в плазмі крові, ммоль/л	Збільшення урикемії, %	Екскреція СК, ммоль/100 г за 2 год	Збільшення екскреції СК, %	Діурез, мл/100 г за 2 год	Виведення водного навантаження, %	Екскреція креатиніну, ммоль/100 г за 2 год
Контрольна патологія, n=6	Вихідний стан	0,076±0,013	279±26	0,87±0,10	852±107	1,80±0,35	62,0	1,86±0,23
	Гіперурикемія	0,288±0,021*		7,41±0,76*		2,23±0,38	77,0	2,14±0,34
Екстракт кореня лопуха, 25 мг/кг, n=6	Вихідний стан	0,064±0,009	205±28**	0,91±0,15	1253±133**	2,18±0,27	72,7	2,26±0,18
	Гіперурикемія	0,195±0,016*		10,49±0,64 *, **, ***		4,35±0,64 *, **, ***	128,0	3,34±0,22 *, **, ***
Екстракт листя лопуха, 25 мг/кг, n=6	Вихідний стан	0,072±0,019	229±45	0,85±0,09	967±192	1,96±0,32	82,3	1,73±0,36
	Гіперурикемія	0,237±0,033*		8,22±0,49 *, **		3,80±0,56 *, **, ***	109,0	2,54±0,44*
Алопуринол, 10 мг/кг, n=6	Вихідний стан	0,062±0,015	182±29**	0,82±0,11	651±145	2,17±0,23	72,0	2,43±0,28
	Гіперурикемія	0,175±0,021*		4,84±0,72*, **		2,06±0,29	74,6	1,82±0,26

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): * — з вихідним станом; ** — з групою контрольної патології ($p \leq 0,05$); *** — з групою алопуринолу ($p \leq 0,05$).

стану видільної функції нирок визначали діурез за 2 год, інтенсивність виведення водного навантаження та екскрецію креатиніну, яка віддзеркалює швидкість клубочкової фільтрації за умов його незмінного рівня в крові [2].

Вміст СК в біологічних рідинах визначали за реакцією з фосфорно-вольфрамовим реактивом, креатиніну — за реакцією Яффе за допомогою стандартних наборів ВТ “Реагент” (Україна) [2]. Екскрецію СК та креатиніну визначали за наступними формулами:

$$E_{ua} = U_{ua} \times V,$$

де: E_{ua} — екскреція СК, ммоль/100 г за період дослід; U_{ua} — концентрація СК в сечі, ммоль/мл; V — діурез, мл/100 г за період дослід.

$$E_{cr} = U_{cr} \times V,$$

де: E_{cr} — екскреція креатиніну, ммоль/100 г за період дослід, %; U_{cr} — концентрація креатиніну в сечі, ммоль/мл; V — діурез, мл на 100 г за період дослід.

У разі обліку результатів у вигляді “середня ± стандартна

помилка” статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Стюдента, внутрішньогрупових — за парним критерієм Вілкоксона; у разі реєстрації результатів в альтернативній формі — за кутовим перетворенням Фішера.

Результати та їх обговорення

Густий екстракт кореня лопуха протидіяв розвитку оксонат-індукованої гіперурикемії — концентрація СК в крові піддослідних тварин була достовірно меншою, ніж у групі контрольної патології (урикемія в групі контрольної патології зросла в 3,8 рази, на тлі екстракту кореня лопуха — у 3 рази) (табл.). Введення алопуринолу сприяло зменшенню концентрації СК в крові щурів в 2,8 рази, що достовірно не відрізняється від дії екстракту кореня лопуха. Під впливом екстракту листя лопуха спостерігалась тенденція до гіпоурикемічної дії (урикемія зросла в 3,3 рази) (табл.).

Екскреція СК в групі тварин, які отримували екстракт листя лопуха, достовірно не відрізнялась від показника у групі

контрольної патології. Екскреція СК в групі щурів, які отримували екстракт кореня лопуха, збільшилась в 1,5 рази, що достовірно вище за аналогічний показник у групі контрольної патології. Це відрізняє дію екстракту кореня лопуха від алопуринолу, застосування якого знизило екскрецію СК в 1,3 рази порівняно з контрольною патологією.

Це відповідає механізму дії алопуринолу, який пов'язаний зі зменшенням синтезу СК внаслідок пригнічення ксантиноксидази, що порушує перетворення гіпоксантину на ксантин і далі до СК. Тобто, алопуринол має урикодепресивну активність, але не володіє урикозуричними властивостями [16]. Отримані дані дослідження свідчать про наявність у екстракта кореня лопуха гіпоурикемічної та урикозуричної активності.

У групах щурів, які одержували обидва екстракти лопуха, на відміну від контрольної патології та тварин, яких лікували алопуринолом, було зафіксоване достовірне збільшення діурезу в 1,9-2,0 рази в порівнянні з вихідним станом. Це свідчить про наявність у

екстрактів кореня та листя лопуха діуретичних властивостей. У групі тварин, які одержували екстракт кореня лопуха, спостерігалось достовірне підвищення екскреції креатиніну в 1,5 рази у порівнянні з вихідним станом, у щурів, які отримували екстракт листя лопуха — в 1,4 рази. Це свідчить про роль збільшення клубочкової фільтрації в механізмі діуретичної дії препаратів. Введення алопуринолу не підвищувало діурез та не змінювало екскрецію креатиніну, що відповідає фармакологічним властивостям препарату.

У попередніх дослідженнях встановлено, що екстракти лопуха мають протизапальні властивості [4]. Поєднання гіпо-

урикемічної, урикозуричної та протизапальної активності у екстракту кореня лопуха є дуже корисним для лікування подагри, в патогенезі якої запалення відіграє значну роль [11].

Таким чином, отримано експериментальне обґрунтування протиподагричної дії екстракту кореня лопуха великого, яка, на відміну від алопуринолу, складається з гіпоурикемічного, урикозуричного та, за даними попередніх досліджень, протизапального ефектів, тому вищезазначений препарат може бути рекомендований для застосування у комплексній терапії гіперурикемії та подагри, що дозволить знизити дози НПЗЗ та кортикостероїдів.

ВИСНОВКИ

1. Густий екстракт кореня лопуха в дозі 25 мг/кг на моделі оксонат-індукованої гіперурикемії чинить гіпоурикемічну дію, за якою не поступається алопуринолу в дозі 10 мг/кг. На відміну від алопуринолу екстракт кореня лопуха виявляє також урикозуричну дію.

2. Густий екстракт листя лопуха великого в дозі 25 мг/кг проявляє тенденцію до гіпоурикемічної та урикозуричної дії.

3. Густі екстракти кореня та листя лопуха чинять діуретичний ефект, до механізму дії якого долучається збільшення швидкості клубочкової фільтрації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кнауб Н.Н. Фитохимическое исследование и перспективы использования листьев лопуха большого, произрастающего в Алтайском крае, в качестве лекарственного сырья: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Пермь, 2006. — 21 с.
2. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. — Мн: Беларусь, 1982. — 366 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: РИА "Новая волна", 2008. — 1206 с.
4. Поветьева Т.Н., Пашинский В.Г., Дудко В.В. и др. // Растит. ресурсы. — 2001. — Т. 37, вып. 2. — С. 80-85.
5. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология: Руководство для врачей. — М.: Мед. информ. агентство, 2000. — 976 с.
6. Товчига О.В. // Фармаком. — 2008. — №2. — С. 77-82.
7. Товчига О.В. Дослідження сечогінної, нефропротекторної, гіпоурикемічної дії яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) як основа для створення лікарських засобів: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук за спеціальністю 14.03.05 — фармакологія. — Х., 2009. — 21 с.
8. Besker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. et al. // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353 (23). — P. 2450-2461.
9. Feig D.I., Rodriguez-Iturbe B., Nakagawa T. // Hypertension. — 2006. — Vol. 48 (1). — P. 25-26.
10. Harris M.D., Siegel L.B., Alloway J.A. // Am. Fam. Physician. — 1999. — №15. — P. 925-934.
11. Hotamisligil G.S. // Nature. — 2006. — Vol. 444. — P. 860-867.
12. Mai Thanh, Thi Ngulen, Surech Awale // Biol. Pharm. Bull. — 2005. — Vol. 28, №12. — P. 2231-2234.
13. Nakagawa T., Tuttle K.R., Short R.A., Johnson R.J. // Nat. Clin. Pract. Nephrol. — 2005. — Vol. 1, №2. — P. 80-86.
14. Pacher P., Nivorozhkin A., Szabo C. // Pharmacol. Rev. — 2006. — Vol. 58. — P. 87-114.
15. Terkeltaub R., Bushinsky D.A., Besker M.A. // Arthritis Res. Ther. — 2006. — №8 (Suppl. 1) — S. 4.
16. Watanabe S., Kang D.H., Feng L. et al. // Hypertension. — 2002. — Vol. 40 (3). — P. 355-360.
17. Wortmonn R.L. // Curr. Opin. Rheumatol. — 2005. — Vol. 17. — P. 319-324.

ВИВЧЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕЛІВ КЛОТРИМАЗОЛУ, КЕТОКОНАЗОЛУ ТА БІФОНАЗОЛУ

Л.В.Яковлева, Н.С.Чорна, Н.П.Половко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: протигрибкові препарати; токсикологічні властивості; гостра токсичність

Одним із основних етапів впровадження лікарських засобів є визначення їх токсичності, в тому числі відповідно до вимог Державного фармакологічного центру МОЗ України показників гострої токсичності. Тому метою роботи було визначення показників гострої токсичності гелів з клотримазолом, кетоконазолом та біфоназолом. У результаті досліджень визначено, що LD_{50} дослідних гелів лежить поза межами IV класу токсичності ($LD_{50} > 2810$ мг/кг), що дозволяє віднести їх до класу практично нетоксичних речовин (V клас токсичності). В ході експериментальної роботи не виявлено жодних відмінностей між розробленими антимікотичними гелями та препаратами порівняння, що дозволяє вважати препарати та референтні зразки еквівалентними за показником токсичності при одноразовому нанесенні щуром на шкіру. За показниками гострої токсичності розроблені гелі клотримазолу, кетоконазолу та біфоназолу, основа яких містить карбомер та гідрофільні неводні розчинники: етанол, гліцерин, пропіленгліколь та ПЕО-400, відповідають рівню токсичності референтних препаратів крему "Клотримазол" 1% виробництва "GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A", Польща, крему "Нізорал" 2% виробництва "Janssen Pharm.", Бельгія, крему "Біфунал" 1% виробництва "Actavis-Балканфарма-Разград АТ", Болгарія, що дозволяє рекомендувати гелі для подальших досліджень з метою впровадження у практичну медицину як протигрибкові засоби.

У теперішній час однією з найбільш перспективних м'яких лікарських форм є гелі, так як вони більш повно та рівномірно вивільняють лікарські речовини, легко наносяться та всмоктуються шкірою, не залишають на ній жирного блиску, володіють помірними осмотичними властивостями, проявляють охолоджуючий, зволожуючий та пом'якшувачий ефект, економічно доступні тощо [7, 8]. Однак, враховуючи гідрофобні властивості більшості антимікотичних субстанцій, препарати на їх основі випускаються переважно у формі кремів та мазей [2]. На кафедрі косметології та аромології доцентом Половко Н.П. під керівництвом проф. Башури О.Г. були проведені дослідження з розробки складу гелевої основи, що містить 1% карбополу 980 та гідрофільні неводні розчинники етанол — 15,0%, гліцерин — 35,0%, ПЕО-

400 — 25,0% та пропіленгліколь — до 100,0%, до складу якої вводили лікарські субстанції кетоконазол, клотримазол та біфоназол [5].

Одним із основних етапів впровадження лікарських засобів є визначення їх токсичності [1, 6]. Проведення дослідження гострої токсичності поряд з іншими показниками, які характеризують токсикологічні властивості лікарських засобів є обов'язковою вимогою Державного фармакологічного центру МОЗ України при доклінічному вивченні нових лікарських засобів [1].

Матеріали та методи

Доклінічні дослідження гострої токсичності гелів клотримазолу, кетоконазолу та біфоназолу проводили на базі ЦНДЛ НФаУ. В доклінічних дослідженнях використовували експериментальних тварин, вирощених у віварії ЦНДЛ, який

обладнаний відповідно до санітарно-гігієнічних норм. Усіх дослідних тварин утримували у стандартних санітарних умовах [3]. Під час експерименту тварини знаходилися у віварії при температурі 19-24°C, вологості не більше 50%, природному світловому режимі "день-ніч" у пластикових клітках, на збалансованому харчовому раціоні. Перед проведенням експерименту тварини пройшли акліматизацію в умовах кімнати для проведення випробувань протягом 7-ми діб. Дослідження проведені з дотриманням правил гуманного поводження з тваринами згідно з правилами Європейської конвенції по захисту тварин. Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики на рівні значущості $p < 0,05$ (враховували середнє арифметичне та його стандартну похибку). Статистичні висновки при порівнянні рядів експериментальних даних отримували на основі однофакторного дисперсійного аналізу або диспер-

Таблиця 1

**Вживання щурів в експерименті по вивченню
гострої токсичності дослідних гелів
при нашкірних аплікаціях, n = 54**

Група тварин	Стать	Доза, мг/кг	Тварини, які загинули/ загальна кількість тварин
Гелева основа	Самці	2810	0/6
Гель кетоконазолу, 2%	Самці	2810	0/6
“Нізорал”, крем з 2% кетоконазолу	Самці	2810	0/6
Гелева основа	Самці	2810	0/6
Гель клотримазолу, 1%	Самці	2810	0/6
“Клотримазол”, крем, 1%	Самці	2810	0/6
Гелева основа	Самці	2810	0/6
Гель біфоназолу, 1%	Самці	2810	0/6
“Біфунал”, крем з 1% біфоназолу	Самці	2810	0/6

сійного аналізу для даних з повторними вимірюваннями критеріїв Ньюмена-Кейлса [4].

При дослідженні гострої токсичності препаратів інтегральним показником є виживання/летальність тварин, який дозволяє розраховувати середньо-летальну дозу (LD_{50}) засобу. При неможливості введення препарату у дозах, які спричиняють загибель тварин, для дослідження гострої токсичності Державний фармакологічний центр МОЗ України реко-

мендує використовувати максимальну дозу IV класу токсичності відповідно до шляху введення [1]. Отже, при встановленні нетоксичності тест-зразка у дозі 2810 мг/кг при нашкірному нанесенні подальші дослідження можна вважати недоцільними. Протягом 14-ти днів після нашкірних аплікацій тест-зразків у щурів щоденно реєстрували вплив препаратів на виживання, на зовнішній вигляд і прояви порушень фізіологічного стану тварин. Масу

тварин визначали на 3, 7 та 14 добу від початку експерименту. Через 14 діб після нанесення тест-зразків тварин знеживлювали шляхом декапітації, проводили розтин та макроскопічне обстеження внутрішніх органів, розраховували їх масові коефіцієнти (МК). Експеримент проводили на 54 статевозрілих білих щурах-самцях. Відповідно до рекомендацій ДФЦ МОЗ України у кожній експериментальній групі кількість тварин дорівнювала 6-ти [1]. Гостру токсичність дослідних зразків вивчали при нанесенні препарату на попередньо вистрижену ділянку шкіри спини, яка становила не менше 10% від загальної площі поверхні тварини. Тест-зразки наносили тонким шаром у дозі 2810 мг/кг. Шлях контакту тест зразків з організмом обрано відповідно до передбачуваного шляху використання лікарського засобу у клінічній практиці.

Тваринам групи негативного контролю відповідним шляхом наносили гелеву основу в еквівалентному об'ємі. Перед нанесенням зразків тварин голодували протягом ночі. Доступ тварин до води був вільним, до їжі їх допускали лише через чотири години після нанесення об'єктів.

При визначенні гострої токсичності розробленого гелю з клотримазолом як референтний препарат використовували крем “Клотримазол” виробництва “GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A”, Польща. Експеримент проводили на 18 статевозрілих щурах-самцях з масою тіла 200-230 г. Вивчення гострої токсичності гелю з біфоназолом та кетоконазолом проводили на 18 (для кожного зразка) статевозрілих білих щурах-самцях з масою тіла 170-190 г, як препарат порівняння використовували крем “Біфунал” виробництва “Actavis-Балканфарма-Разград АТ”, Болгарія та крем “Нізорал”

Таблиця 2

**Динаміка маси тіла білих безпородних щурів (г) після
нашкірного нанесення дослідних гелів, n = 54**

Група тварин	Вихідні дані	3 доба	7 доба	14 доба
Гель з клотримазолом				
Гелева основа	211,7±4,8	220,0±6,3	220,0±8,2	225,0±6,7
Гель клотримазолу, 1%	220,0±3,7	228,3±6,5	236,7±5,6	236,7±5,6
«Клотримазол», 1% крем	210,0±5,2	218,3±7,5	221,7±6,5	228,3±7,5
Гель з біфоназолом				
Гелева основа	185,0±9,2	198,3±11,4	200,0±11,5	211,7±12,0
Гель біфоназолу, 1 %	176,7±5,6	191,7±7,0	200,0±8,6	215,0±10,6
«Біфунал», крем 1 %	178,3±10,6	190,0±10,6	191,7±9,8	200,0±9,3
Гель з кетоконазолом				
Гелева основа	183,0±7,0	194,3±9,0	201,7±10,5	213,3±10,1
Гель кетоконазолу, 2%	176,7±8,0	200,0±8,6	203,3±10,2	226,7±8,0
«Нізорал», крем з 2% кетоконазолу	180,0±8,6	190,0±12,6	186,7±10,5	208,3±14,5

Таблиця 3

**Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів
на 14-й день після одноразового нашкірного
нанесення дослідних гелів, n = 54**

Досліджувані органи	Групи тварин		
	гелева основа	гель клотримазолу, 1%	«Клотримазол», крем, 1%
Печінка	3,08±0,12	3,01±0,09	3,04±0,12
Права нирка	0,34±0,01	0,33±0,01	0,33±0,02
Ліва нирка	0,33±0,01	0,34±0,01	0,33±0,01
Серце	0,33±0,01	0,30±0,01	0,31±0,01
Легені	0,61±0,04	0,62±0,02	0,68±0,02
Селезінка	0,39±0,02	0,33±0,01	0,34±0,02
Надниркова залоза	0,021±0,001	0,022±0,002	0,024±0,001
Тимус	0,136±0,008	0,146±0,011	0,113±0,011
Правий сім'яник	0,68±0,02	0,70±0,02	0,68±0,04
Лівий сім'яник	0,68±0,02	0,70±0,02	0,67±0,03
Досліджувані органи	Гелева основа	Гель біфоназолу, 1%	«Біфунал», крем 1%
Печінка	3,58±0,10	3,38±0,11	3,48±0,1
Права нирка	0,33±0,01	0,32±0,01	0,34±0,02
Ліва нирка	0,33±0,01	0,32±0,01	0,35±0,01
Серце	0,32±0,01	0,34±0,01	0,35±0,01
Легені	0,72±0,05	0,74±0,04	0,71±0,05
Селезінка	0,41±0,04	0,43±0,05	0,44±0,02
Надниркова залоза	0,020±0,001	0,021±0,001	0,020±0,001
Тимус	0,126±0,007	0,136±0,012	0,131±0,011
Правий сім'яник	0,67±0,02	0,62±0,06	0,65±0,04
Лівий сім'яник	0,68±0,02	0,63±0,06	0,67±0,04
Досліджувані органи	Гелева основа	Гель кетоназолу, 2%	«Нізорал», крем кетоназолу, 2%
Печінка	3,56±0,10	3,77±0,10	3,39±0,14
Права нирка	0,32±0,02	0,32±0,00	0,31±0,01
Ліва нирка	0,32±0,01	0,31±0,01	0,31±0,01
Серце	0,32±0,01	0,32±0,01	0,34±0,01
Легені	0,71±0,04	0,67±0,05	0,74±0,04
Селезінка	0,42±0,04	0,42±0,04	0,48±0,04
Надниркова залоза	0,020±0,001	0,020±0,001	0,024±0,002
Тимус	0,127±0,007	0,155±0,007	0,145±0,016
Правий сім'яник	0,67±0,02	0,61±0,03	0,63±0,05
Лівий сім'яник	0,67±0,02	0,62±0,02	0,63±0,04

виробництва "Janssen Pharm.", Бельгія.

Результати та їх обговорення

Як було зазначено, інтегральним показником при дослідженні гострої токсичності препаратів є виживання/летальність тварин, який до-

зволяє розраховувати середньо-летальну дозу (LD_{50}) — основну токсикологічну характеристику лікарського засобу. Результати досліджень, представлені в табл. 1, свідчать про відсутність загибелі тварин при одноразовому нанесенні дослідних зразків гелю.

Як свідчать результати дослідження динаміки маси тіла протягом експерименту, тварини, які отримували тест-зразки та референтні препарати, за даними показниками не відрізнялися від групи щурів, яким наносили на шкіру гелеву основу (табл. 2).

При розтині та макроскопічному дослідженні внутрішніх органів щурів через 14 діб після введення зразків відмічено, що за розміром, кольором, консистенцією, а також розташуванням внутрішні органи тварин, які отримали тест-зразок та референтний препарат, не виходили за межі фізіологічної норми. Масові коефіцієнти внутрішніх органів тварин, яким наносили дослідні гелі та препарати порівняння, не відрізнялися від групи щурів, яким наносили гелеву основу, та не відрізнялись між собою (табл. 3).

Таким чином, LD_{50} дослідних гелів лежить поза межами IV класу токсичності ($LD_{50} > 2810$ мг/кг), що дозволяє віднести їх до класу практично нетоксичних речовин (V клас токсичності). Жодних відмінностей між розробленими антимікотичними гелями та препаратами порівняння в експерименті не виявлено, що дозволяє вважати препарати та референтні зразки еквівалентними за показником токсичності при одноразовому нанесенні щурам на шкіру.

ВИСНОВКИ

1. Досліджені показники гострої токсичності гелів кетоназолу, клотримазолу та біфоназолу. Визначено, що дослідні гелі відносяться до класу практично нетоксичних речовин і відповідають V класу токсичності.

2. Встановлено, що розроблені антимікотичні гелі при одноразовому нанесенні на шкіру щурів еквівалентні за показниками токсичності препаратам порівняння.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов О.В., Трахтенберг І.М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 74-97.
2. Компендиум 2008 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2008. — 2120 с.
3. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского, Е.П.Безуглой. — К.: МОРИОН, 1999. — С. 508-545.
4. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов. В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Ремедиум, 2000. — С. 349-354.
5. Пат. №46336 Гелева основа для лікарських та косметичних засобів / Н.П.Половко, О.Г.Башура, А.А.Яремчук; заявка № u 2009 11528. Заявл.: 12.11.2009. Опубл.: 26.04.2010. — Бюл. №8.
6. Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Laws, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EEC). The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. — 1991. — Vol. 1. — P. 145-146.
7. Ofner C.M., Klech-Gelotte C.M. Gels and jellies // Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / Ed. by J.Swarbrick, J.C.Boylan. — 2-nd ed. — New York; Basel: Marcel Dekker, 2002. — Vol. 2. — P. 1327-1344.
8. Penn L.E. Gel Dosage Form: Theory, Formulations and Processing. — New York: Marcel Dekker, 1990. — P. 338-381.

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

Надійшла до редакції 14.10.2011 р.

ПОРІВНЯННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СПІРОЦИКЛІЧНОГО ПОХІДНОГО ОКСІНДОЛУ ТА МЕКСИДОЛУ У ЩУРІВ ІЗ МОДЕЛЛЮ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

Н.А.Цубанова, С.Ю.Штриголь, О.А.Ходаківський*

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

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

Ключові слова: спіроциклічні похідні оксіндолу; кардіопротекція; мексидол

Кардіопротекторну активність нової сполуки досліджували на моделі інфаркту міокарда за методикою Гумінського шляхом діатермокоагуляції маргінальної гілки коронарної артерії. Дослідження проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 200-220 г. Сполуку 77 вводили в дозі 5 мг/кг, мексидол вводили у дозі 100 мг/кг. Встановлено, що спіроциклічне похідне оксіндолу в дозі 5 мг/кг виявляє потужний кардіопротекторний ефект на рівні мексидолу в дозі 100 мг/кг. Інтегральна кардіопротекторна дія досліджуваної сполуки на тлі діатермокоагуляційної моделі гострого інфаркту міокарда характеризується значним зниженням летальності у критичному періоді експерименту (12-та година розвитку інфаркту міокарда). Сполука 77 та мексидол вірогідно зменшують летальність щурів до 40%. За показниками ЕКГ спіроциклічне похідне оксіндолу виявляє захисну дію на міокард на рівні мексидолу.

Захворювання серця і судин є найчастішою причиною смерті населення як у світі [7, 8], так і в Україні. Вони становлять 61,8% у структурі смертності, залишивши позаду онкологічні захворювання, туберкульоз, травми та ін. [3]. Доведено доцільність застосування антигіпоксантив у кардіологічній практиці [9-12]. Мексидол — препарат з антигіпоксантною та метаболічною дією та найбільшою базою доказових досліджень [1, 2, 6], але також має побічну дію, протипоказання та обмеження у застосуванні у певних груп пацієнтів. У зв'язку з цим пошук та створення нових кардіопротекторів з антигіпоксантною та метаболічною дією є актуальним питанням сучасної медицини та фармації [6, 10].

Перспективним у цьому аспекті можна вважати нову сполуку — 4,3'-спіро[(2-аміно-3-

ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол] (у подальшому сполука 77), що була синтезована у НФаУ к.ф.н. Редькіним Р.Г. та проф. Шемчуком Л.А. і виявила значну антигіпоксантну активність у попередніх дослідженнях [5].

Мета дослідження — вивчення кардіопротекторного впливу спіроциклічного похідного оксіндолу та порівняння його дії з мексидолом на моделі гострого інфаркту міокарда.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 200-220 г. Сполуку 77 у дозі 5 мг/кг, що чинить найбільший антигіпоксантний ефект [4], вводили щодня у шлунок протягом 3 діб, востаннє за 1 год до моделювання патології. Інша група тварин отримувала мексидол у дозі

100 мг/кг (ТОВ "НБК "Фарма-софт", Росія) за аналогічною схемою введення.

Через 1 год після останнього введення відтворювали модель інфаркту міокарда (ІМ) за методикою Гумінського шляхом діатермокоагуляції маргінальної гілки коронарної артерії [4]. Під пропופоловим наркозом (60 мг/кг внутрішньоочеревинно) тварин фіксували на спині та після депіляції спеціальним електродом пунктирували перикард у ІV міжребер'ї на відстані 2 мм від лівого краю груднини. Зануривши цей активний електрод на необхідну глибину та розташували його латерально для поперекового положення відносно маргінальної гілки лівої вінцевої артерії, за допомогою апарату для височастотної хірургії ЕН-57М виконували діатермокоагуляцію поверхневого шару міокарда та зазначеної гілки коронарної артерії. Пасивний електрод розташовували на правій половині грудної клітки. Після діатермокоагуляції реєстрували елект-

Н.А.Цубанова — канд. фармац. наук, доцент кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

О.А.Ходаківський — канд. мед. наук, асистент кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Таблиця 1

Вплив спіроциклічного похідного оксіндолу та мексидолу на летальність щурів із діатермокоагуляційною моделлю інфаркту міокарда, n = 70

Летальність у динаміці		Контрольна патологія (n = 30)	Сполука 77, 5 мг/кг (n = 25)	Мексидол, 100 мг/кг (n = 15)
1 год	абс.	9	5	3
	%	30%	20%	20%
12 год	абс.	21	10	6
	%	70%	40%*	40%*
24 год	абс.	24	12	7
	%	80%	48%*	46,7%*
48 год	абс.	27	15	8
	%	90%	60%*	53,3%
72 год	абс.	29	20	9
	%	96,7%	80%*	60%*

Примітка: достовірні відмінності з показниками контрольної патології * — $p < 0,001$.

рокардіограму (ЕКГ) у другому стандартному відведенні для верифікації розвитку ІМ.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistika 6.0. з використанням критерію Стюдента та кутового перетворення Фішера.

Результати та їх обговорення

ІМ, викликаний діатермокоагуляцією поверхневого шару міокарда та маргінальної

гілки лівої коронарної артерії, характеризується високою летальністю. Цей показник у групі контрольної патології вже через 12 год сягає 70%, що можна вважати критичним періодом у розвитку даного патологічного стану. Необхідно відзначити прогресуюче збільшення летальності, яка через 72 год зростає до 96,7% (табл. 1).

Профілактичне курсове введення сполуки 77 та мексидолу сприяло вірогідному зменшенню летальності щурів з ІМ

у критичному періоді експерименту до 40%. Це може свідчити про виражену кардіопротекторну дію досліджуваної сполуки та референс-препарату. Через 24-48 год летальність тварин в обох групах залишалась у межах 46-60%. Зареєстровані на 72 год експерименту показники 80% (сполука 77) та 60% (мексидол) були суттєво нижче за дані групи контрольної патології та не мали статистично значущої різниці між собою (табл. 1).

Показники ЕКГ на 3 добу ІМ наведені у табл. 2.

У тварин групи інтактного контролю виявляли синусовий ритм (рис. 1а).

Діатермокоагуляція лівої гілки коронарної артерії у щурів спричиняла типові для даної моделі ІМ зміни ЕКГ. У групі тварин контрольної патології на 3 добу ІМ у 100% випадків спостерігали відсутність зубця Р, у всіх тварин зареєстровано ритм атріовентрикулярної сполуки, тобто джерелом ритму є провідна система передсердно-шлуночкового вузла; комплекси QRS розширені та деформовані, у 100% випадків відмічається підйом сегменту ST над ізолінією та формуван-

Таблиця 2

Вплив спіроциклічного похідного оксіндолу та мексидолу на показники електрокардіограми (II стандартне відведення) у щурів із діатермокоагуляційною моделлю інфаркту міокарда, через 72 год, n = 20

Показник		Інтактний контроль (n = 5)	Контрольна патологія (n = 5)	Сполука 77, 5 мг/кг (n = 5)	Мексидол, 100 мг/кг (n = 5)
Частка тварин із синусовим ритмом	абс.	5	0	2	2
	%	100	0***	40**	40**
Частка тварин із ритмом атріовентрикулярної сполуки	абс.	0	5	3	3
	%	100	0***	60**	60**
ЧСС, уд./хв		330±21,0	130±25,3**	164±15,1**	187±36,8*
Тривалість інтервалу P-Q, с		0,08±0,01	Зубець Р відсутній	0,08±0,03	0,15±0,03
Амплітуда зубця R, мВ		0,87±0,11	0,75±0,08	0,87±0,17	1,06±0,27
Амплітуда зубця T, мВ		0,10±0,02	0,03±0,02	0,07±0,03	0,04±0,02
Тривалість інтервалу Q-T, с		0,29±0,02	0,52±0,06*	0,27±0,01#	0,35±0,05

Примітки: ЧСС — частота серцевих скорочень; достовірні відмінності з показниками групи інтактного контролю

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; достовірні відмінності з показниками контрольної патології; # — $p < 0,05$; для аналізу використовували також ЕКГ щурів групи контрольної патології із попереднього дослідження.

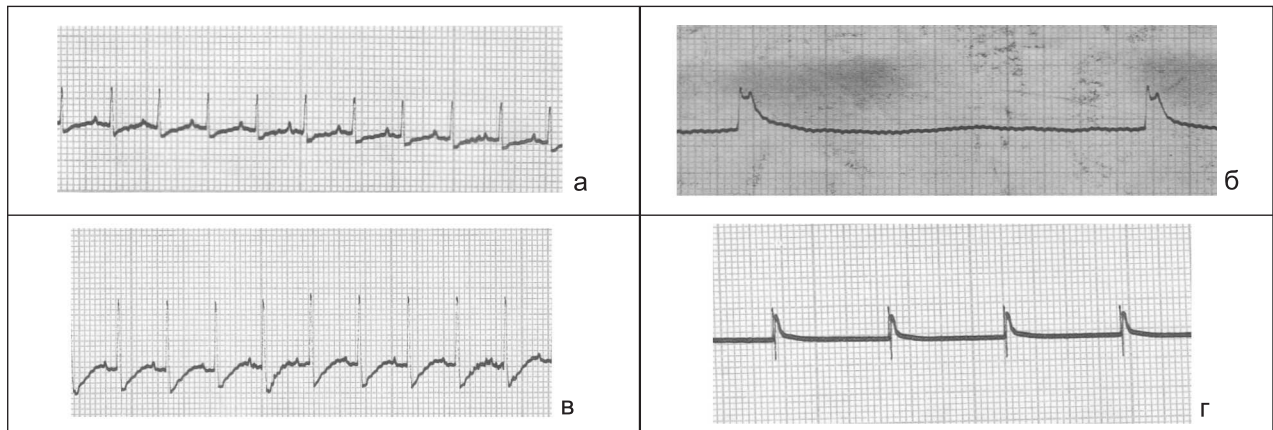


Рис. 1. Електрокардіограма: а — інтактного щура; б — щура із моделлю інфаркту міокарда; в — щура із моделлю інфаркту міокарда + сполука 77; г — щура із моделлю інфаркту міокарда + мексидол

ня монофазної кривої, що є ознакою масивної ішемії міокарда; ЧСС вірогідно зменшена у 2,5 рази відносно інтактного контролю (рис. 16).

Інтервал QT, який характеризує електричну систолу шлуночків, достовірно збільшений у 1,8 рази. Дані ЕКГ (табл. 2, рис. 16) підтверджують тяжкість ураження міокарда в групі контрольної патології та корелюють з показником летальності (табл. 1).

Курсове введення сполуки 77 та мексидолу зменшило частку тварин з ритмом атріовен-

трикулярної сполуки до 60%, дещо сприяло нормалізації ЧСС (сполука 77 — у середньому до 164 уд./хв, мексидол — до 187 уд./хв). Тривалість інтервалу PQ та QT на рівні показників інтактного контролю в обох групах (табл. 2). Відомо, що провідними ланками у патогенезі пошкодження кардіоміоцитів є біоенергетичний дисбаланс та оксидативний стрес, які виникають внаслідок гіпоксії. Встановлений кардіопротекторний ефект сполуки 77 на тлі ІМ пов'язаний з наявністю потужної антигіпоксанти-

ної дії та майже не поступається активності препарату порівняння мексидолу.

ВИСНОВКИ

Сполука 77 у дозі 5 мг/кг за здатністю зменшувати летальність у щурів з діатермокоагуляцією лівої гілки коронарної артерії не поступається мексидолу в дозі 100 мг/кг. Кардіопротекторна дія сполуки 77, верифікована за показниками ЕКГ, очевидно, пов'язана з потужною антигіпоксантною активністю та не поступається ефекту препарату порівняння мексидолу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бєленічев І.Ф., Коваленко С.І., Дунаєв В.В. // Ліки. — 2002. — №1. — С. 25-29.
2. Компендиум 2010 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П. Викторова. — К.: МОРИОН, 2010. — 2240 с.
3. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Даншан Н. // Укр. мед. часопис. — 2011. — №1 (81). — С. 20-24.
4. Ходаківський О.А. // Вісник морфол. — 2010. — №3 (16). — С. 564-568.
5. Цубанова Н.А. // Клінічна фармація. — 2009. — Т. 13, №2. — С. 62-64.
6. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б., Минцер В.О. // Укр. мед. часопис. — 2003. — XI-XII. — С. 18-25.
7. D'Agostino R.B., Vasan R.S., Pencina M.J. // Circulation. — 2008. — №17. — P. 743-753.
8. Franceschini N., Carty C., Buzková P. et al. // Circ. Cardiovasc. Genet. — 2011. — Oct. 31. — P. 273-278.
9. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27 (19). — P. 2285-2293.
10. Moe K.T., Wong P. // Ann. Acad. Med. Singap. — 2010. — №39 (3). — P. 210-215.
11. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. // Circulation. — 2006. — Vol. 116 (22). — P. 2634-2653.
12. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. // Eur. Heart J. — 2007. — №28 (20). — P. 2525-2538.

Адреса для листування: 61001, м. Харків,
пл. Повстання, 17. Тел. (57) 732-35-65.
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету

Надійшла до редакції 29.11.2011 р.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТІВ ЛОПУХА НА МОДЕЛІ ВАТНОЇ ГРАНУЛЬОМИ У ЩУРІВ

Н.Є.Караковська, К.Г.Щокіна, С.М.Дроговоз

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: густі екстракти кореня та листя лопуха; хронічний простатит; антипроліферативна, антиоксидантна дія

Проблема раціональної терапії хронічного простатиту та доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) є складною і поки ще далекою від вирішення. Пошук і створення нових безпечних простатопротекторних препаратів з комплексною фармакологічною дією, здатних одночасно впливати на різні патогенетичні ланки ДГПЗ та хронічного простатиту, є надзвичайно важливим та актуальним завданням. Наведені результати фармакологічного вивчення антипроліферативної та антиоксидантної дії густих екстрактів кореня та листя лопуха великого на моделі ватної гранульоми у щурів, яка є моделлю запального процесу з перевагою проліферативної фази запалення. Визначено, що найбільшу протизапальну та антиоксидантну дію виявили екстракти кореня та листя лопуха великого в дозі 75 мг/кг. Причому за антипроліферативною, антиоксидантною дією та впливом на стан АОС експериментальних тварин в однакових дозах екстракт кореня лопуха переважає дію екстракту листя лопуха.

Проблема раціональної терапії хронічного простатиту (ХП) та доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) є складною і поки ще далекою від вирішення. За даними епідеміологічних досліджень на ХП страждає 35-58% чоловіків, із них більше 50% — це хворі у віці 20-40 років, до 60 років захворюваність складає 85%. В Україні кожному третьому чоловікові середнього віку встановлено діагноз простатит [1, 5].

Незважаючи на застосування різних способів лікування ХП та ДГПЗ, у тому числі і багатьох комбінованих схем з використанням лікарських препаратів різних фармакологічних груп, складність етіопатогенезу ХП та ДГПЗ призводить до того, що ефективність їх терапії часто ускладнюється побічними ефектами і має ряд протипоказань [3, 4]. У зв'язку з цим пошук і створення нових безпечних простатопротекторних препаратів з комплексною

фармакологічною дією, здатних одночасно впливати на різні патогенетичні ланки ДГПЗ та ХП, є важливим та актуальним [9, 15].

Виходячи з цього, пріоритетними у терапії вищезазначених захворювань є фітопрепарати, комплекси БАР яких забезпечують виражену терапевтичну ефективність, багатогранність фармакодинаміки, широкий діапазон терапевтичної дії, високу біодоступність, "фізіологічну м'яку" корекцію порушених функцій і безпечність [8, 16, 17]. На сьогодні номенклатура вітчизняних простатопротекторів обмежена [10, 15].

Однією з перспективних рослин з потенційними простатопротекторними властивостями є лопух великий. Відомо, що коріння лопуха великого містить фітостерин, який є ефективним при лікуванні ДГПЗ [11]. Також препарати лопуха виявляють протизапальну, антиоксидантну та цитотоксичну дію, які є складовими проста-

топротекторної дії [12-14, 18]. Вищенаведене обґрунтовує доцільність проведення експериментальних досліджень з метою визначення у густих екстрактів листя та кореня лопуха великого простатопротекторних властивостей та оцінки можливості подальшого використання їх у терапії простатитів та ДГПЗ.

Метою даної роботи стало експериментальне вивчення антипроліферативної та антиоксидантної дії густих екстрактів лопуха великого, отриманих на кафедрі ботаніки НФаУ.

Матеріали та методи

З метою визначення можливості використання густих екстрактів кореня та листя лопуха великого для лікування ДГПЗ та ХП, а також для визначення умовно ефективної дози обраних препаратів лопуха було доцільним проведення скринінгових досліджень та визначення їх протизапальної та антиоксидантної дії у різних дозах, а саме, 12 мг/кг, 25 мг/кг, 50 мг/кг, 75 мг/кг та 100 мг/кг.

Таблиця 1

**Антипроліферативна активність екстрактів
кореня та листя лопуха на моделі паперової
гранульоми у щурів, n = 55**

Препарати	Доза, мг/кг	Маса грануляційної тканини, мг	Антипроліферативна активність, %
Контрольна патологія		57,7±3,2	-
Екстракт листя лопуха	12	53,1±4,9	8,0
	25	51,9±3,7	10,0
	50	50,8±5,7	12,0
	75	47,5±2,7*	17,8
	100	51,1±4,6	11,4
Екстракт кореня лопуха	12	54,2±6,7	6,1
	25	51,0±6,1	11,6
	50	48,4±5,0	16,1
	75	41,4±5,1*	28,2
	100	49,3±3,8	14,6

Примітка. * — статистично значущі відмінності з групою контрольної патології (p < 0,05).

Дослідження протизапальної та антиоксидантної активності густих екстрактів кореня та листя лопуха проводили на моделі ватної гранульоми, яка є моделлю запального процесу з перевагою проліферативної фази запалення. Вибір моделі можна пояснити тим, що переважна роль у розвитку запальної реакції при ДГПЗ та простатиті належить саме проліферативним процесам [9].

Моделю патологію відтворювали згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України з доклінічного вивчення лікарських засобів [7]. У щурів під легким ефірним наркозом на спині деепілювали ділянку шкіри та в асептичних умовах ножицями робили поздовжній розтин шкіри та підшкірної клітковини довжиною 1,5 см, формували порожнину, куди закладали стерильну ватну кульку масою 15-20 мг, після чого на рану накладали 1-2 шви. Наприкінці 8-ої доби досліду імплантовану кульку з утвореною навколо неї грануляційною

тканиною вилучали, висушували до постійної маси при температурі 55-60°C. Масу грануляційно-фіброзної тканини визначали за різницею між масою висушеної гранульоми та імплантованої ватної кульки.

Експерименти були проведені на щурах-самцях масою 180-200 г. Екстракти кореня та листя лопуха вводили в обраних дозах внутрішньошлунково 1 раз на добу у лікувально-профілактичному режимі протягом 7 діб до імплантації ватної кульки та щоденно двічі на добу протягом наступних 7 діб після операції.

Антипроліферативну активність обраних препаратів визначали за їх здатністю пригнічувати утворення грануляційної тканини у порівнянні з контролем і виражали у відсотках (%). Антиоксидантну активність та вплив на стан антиоксидантної (АОС) системи експериментальних тварин оцінювали за рівнем ТБК-активних продуктів (за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою

спектрофотометрично) та відновленого глутатіону (ВГ) (за методом Beutler E.D. et al.) в сироватці крові щурів на 8 добу експерименту [2].

У разі обліку результатів у вигляді "середня ± стандартна помилка" статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень наведені в табл. 1 і 2.

Після вилучення маса ватної кульки в групі тварин контрольної патології склала 57,7 мг (табл. 1), що свідчить про інтенсивне утворення грануляційної тканини навколо імплантованої кульки, а також про розвиток локального запального процесу.

В усіх групах тварин, яким вводили досліджувані екстракти, спостерігали зниження маси грануляційної тканини, що свідчить про антипроліферативні властивості. Застосування екстракту листя лопуха в дозах 12, 25, 50 та 100 мг/кг викликало зниження маси грануляційної тканини в 1,1 рази, що відповідає антипроліферативній активності в межах 8-12%. Але оскільки зниження маси грануляційної тканини не було достовірним, можна говорити лише про тенденцію до антипроліферативної дії. Достовірне зниження маси грануляційної тканини (в 1,2 рази) спостерігали лише в групі тварин, яким вводили екстракт листя лопуха в дозі 75 мг/кг. При цьому антипроліферативна активність склала 17,8%.

При застосуванні екстрактів кореня лопуха в дозах 12, 25, 50 та 100 мг/кг теж спостерігалась тенденція до зниження маси грануляційної тканини, а саме, маса гранульоми знизилась в середньому в 1,2 рази. Антипроліферативна активність коливалась в межах

Таблиця 2

Антиоксидантна активність та стан антиоксидантної системи (АОС) екстрактів кореня та листя лопуха на моделі ватної гранульоми у щурів, n = 60

Препарати	Доза, мг/кг	ТБК-активні продукти, мкмоль/мл	Антиоксидантна активність, %	Відновлений глутатіон, мкмоль/мл
Інтактний контроль	-	92,9±6,7*	-	5,10±0,44*
Контрольна патологія	-	216,8±13,6	-	7,52±0,63
Екстракт листя лопуха	12	197,1±8,1	9,1	7,34±0,96
	25	199,8±11,4	7,8	6,69±0,81
	50	190,7±12,2	12,0	7,11±0,77
	75	174,0±10,5**	19,7	6,56±0,61
	100	177,7±11,2**	18,0	6,75±0,68
Екстракт кореня лопуха	12	204,2±10,3	5,8	7,26±0,94
	25	192,2±13,1	11,3	7,04±0,85
	50	184,5±14,8	14,9	7,21±0,79
	75	162,4±12,8**	25,1	6,06±0,24**
	100	163,6±13,0**	24,5	6,22±0,57

Примітка. Статистично значущі відмінності (p < 0,05): * — з групою інтактного контролю, ** — з групою контрольної патології.

6-15%. Оскільки зміни маси грануляційної тканини не були достовірними, в екстракті кореня лопуха в вищезазначених дозах визначена лише тенденція до антипроліферативної активності. Введення екстракту кореня лопуха в дозі 75 мг/кг викликало достовірне зниження маси грануляційної тканини в 1,4 рази. Антипроліферативна активність екстракту кореня лопуха складала 28,2%.

Отримані результати також дозволяють припустити залежність показника "доза-ефект" у виучуваних екстрактів лопуха, а саме, збільшення дози обох препаратів з 12 мг/кг до 75 мг/кг, що забезпечує зростання фармакологічної активності, а подальше збільшення дози до 100 мг/кг знижує її.

Тобто, значуща антипроліферативна активність спостерігалась лише в групах тварин, які отримували екстракт листя

лопуха та екстракт кореня лопуха в дозі 75 мг/кг. Причому найбільшу антипроліферативну дію чинив екстракт кореня лопуха (28,2%), активність екстракту листя лопуха була на 11% нижча, що, ймовірно, можна пояснити особливостями фітохімічного складу виучуваних екстрактів. Введення екстрактів кореня та листя лопуха в інших дозах виявило лише тенденцію до пригнічення проліферативних процесів.

Відомо, що у механізмі простатопротекторної дії ліків певна роль належить їх впливу на процеси ВРО ліпідів [6]. Отже, антиоксидантна дія, імовірно, є складовою простатопротекторної активності. До того ж доведено, що більшості препаратів рослинного походження притаманна антиоксидантна активність [8]. Крім того, одними з перспективних при лікуванні ХП та ДГПЗ є проста-топротектори, що впливають

саме на такі ланцюги патогенезу цих захворювань, як запалення та порушення ПОЛ. Тому ми вважали за доцільне визначити антиоксидантні властивості досліджуваних екстрактів лопуха.

Антиоксидантну дію обраних екстрактів оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів, стан АОС — за рівнем відновленого глутатіону (ВГ) у сироватці крові лабораторних тварин в умовах модельної патології (табл. 2).

У сироватці крові тварин групи контрольної патології з ватною грануломою спостерігалось достовірне підвищення рівня ТБК-активних продуктів у 2,3 рази у порівнянні з групою інтактних тварин, що свідчить про активацію процесів ВРО та ще раз підтверджує їх участь у розвитку запальної реакції [6].

Під впливом екстракту листя лопуха в дозах 12, 25 та 50 мг/кг спостерігалось зниження вмісту ТБК-активних продуктів у середньому в 1,1 рази, що відповідає антиоксидантній активності в межах 7-12%. Але оскільки ці зміни не були достовірними, можна стверджувати лише про тенденцію до антиоксидантної активності.

Використання екстракту листя лопуха в дозах 75 мг/кг і 100 мг/кг сприяло достовірному зниженню вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові експериментальних тварин в середньому в 1,2-1,3 рази. Антиоксидантна активність складала 19,7% та 18,0% відповідно.

Введення екстракту кореня лопуха в дозах 12, 25 та 50 мг/кг теж сприяло зниженню рівня ТБК-активних продуктів у середньому в 1,1-1,2 рази, але ці зміни достовірно не відрізнялись від аналогічного показника в групі контрольної патології, тому екстракт кореня лопуха у вищезазначених дозах виявив лише тенденцію до зниження проліферативних про-

цесів. Екстракт кореня лопуха в дозах 75 та 100 мг/кг достовірно знижував рівень ТБК-активних продуктів у середньому в 1,3 рази, що відповідає антиоксидантній активності 24,5-25,1%.

Визначено, що за впливом на рівень ТБК-активних продуктів і, відповідно, за виразністю антиоксидантної дії екстракт кореня лопуха в дозах 75 та 100 мг/кг переважає екстракт листя лопуха в таких же дозах. При введенні екстрактів кореня та листя лопуха в інших дозах зниження рівня ТБК-активних продуктів у крові експериментальних тварин було

недостовірним, тобто свідчить лише про тенденцію до антиоксидантної дії.

Достовірне зниження рівня ВГ у групі тварин контрольної патології в 1,5 рази свідчить про погіршення стану їх антиоксидантної системи. Застосування досліджуваних екстрактів в усіх дозах сприяло підвищенню рівня ВГ, але достовірні зміни ВГ спостерігались тільки в групі тварин, які отримували екстракт кореня лопуха в дозі 75 мг/кг (в 1,2 рази).

На відміну від впливу на рівень ТБК-активних продуктів тільки екстракт кореня лопу-

ха в дозі 75 мг/кг сприяв відновленню стану АОС експериментальних тварин, інші дози обох екстрактів виявили тільки тенденцію до поліпшення АОС.

ВИСНОВКИ

Таким чином, на підставі результатів проведених досліджень визначено, що найбільшу протизапальну та антиоксидантну дію виявили екстракти кореня та листя лопуха великого в дозі 75 мг/кг. Причому за антипроліферативною, антиоксидантною дією та впливом на стан АОС експериментальних тварин в однакових дозах екстракт кореня лопуха переважає дію екстракту листя лопуха.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арнольди Э.К. Хронический простатит. — Ростов н/Д : Феникс, 1999. — 122 с.
2. Артюнян А.В., Дубина Е.Е. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекоменд. — СПб.: ИКФ "Фолиант", 2000. — 104 с.
3. Бабюк И.А., Толстомятов А.М. // Дерматол. та венерол. — 2000. — №2 (10). — С. 89-92.
4. Бондаревич С.М. // Здоровье мужчины. — 2005. — №3 (14). — С. 37-39.
5. Возианов А.Ф., Винниченко В.И. // Мистецтво лікування. — 2004. — №7. — С. 4-8.
6. Волчегорский И.А., Тарасов Н.И., Серегин С.П. // Урол. и нефрол. — 1995. — №5. — С. 24-25.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
8. Дроговоз В.В., Прокопишак Н.І., Чистяков О.Г. // Ліки. — 2007. — №1-2. — С. 25.
9. Дроговоз С.М., Чистяков О.Г., Россихин В.В. и др. Простатопротекторы. — Х., 2005. — 184 с.
10. Зайченко Г.В., Риженко І.М., Чистяков О.Г., Солдатова Є.О. // Провізор. — 2008. — №16. — С. 39.
11. Кнауб Н.Н. Фитохимическое исследование и перспективы использования листьев лопуха большого, произрастающего в Алтайском крае, в качестве лекарственного сырья: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Пермь, 2006. — 21 с.
12. Куцын Р.В., Рыбальчук О.Г. Иммунокорригирующие и противовоспалительные свойства биологически активных веществ некоторых растений Сибири. — Томск: Кедр, 2004. — 214 с.
13. Мойбенко А.А., Павлюченко В.Б., Даценко В.В. // Досягнення біології та медицини. — 2003. — №1. — С. 72-79.
14. Поветьева Т.Н., Пашинский В.Г., Дудко В.В. и др. // Растит. ресурсы. — 2001. — Т. 37, вып. 2. — С. 80-85.
15. Россихин В.В., Зайченко А.В., Чистяков О.Г. // Провізор. — 2007. — №22. — С. 32-36.
16. Середа П.І., Максютіна Н.П., Давтян Л.Л. Фармакогнозія. Лікарська рослинна сировина і фітозасоби. — Вінниця: Нова книга, 2006. — С. 252-259.
17. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика: Руководство для врачей. — М.: Мед. информ. агентство, 2000. — 976 с.
18. Федосеева Л.М., Кнауб Н.Н., Селигеева Т.Г. // Химия растит. сырья. — 2004. — №1. — С. 61-64.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ МАЗІ “БІОФЛОРИН” НА МОДЕЛІ ОПІКОВОЇ ТРАВМИ У ЩУРІВ

Л.В.Яковлєва, О.В.Ткачова, О.М.Горбань*

Національний фармацевтичний університет

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика*

Ключові слова: комбінована мазь; експериментальне дослідження; опікова травма

На моделі опікової травми II ступеня у щурів досліджено ефективність нової комбінованої ранозагоювальної мазі “Біофлорин”, що містить густий екстракт кори дуба та ефірну олію коріандра. Препаратом порівняння служила ранозагоювальна мазь природного походження “Альгофін”, яку використовують у медичній практиці для місцевого лікування ран та опіків шкіри на II і III фазах ранового процесу. За отриманими результатами планіметричних показників нова мазь сприяла скороченню термінів загоєння на 4 дні раніше у порівнянні з групою позитивного контролю та на 3 дні — у порівнянні з маззю “Альгофін”. За динамікою біохімічних та гематологічних показників встановлено, що нова комбінована мазь виявила лікувальний ефект, який за репаративною і протизапальною дією перевищує ефективність мазі “Альгофін”. Отримані результати дозволяють прогнозувати подібні переваги мазі “Біофлорин” в умовах клінічної практики при місцевому лікуванні ранового процесу на II і III фазах.

У практичній діяльності лікарів опікового, хірургічного та травматологічного відділень часто постає питання про використання того чи іншого лікарського препарату для місцевого лікування опіків шкіри залежно від фази ранового процесу, рівня мікробного обсіменіння, площі та глибини ураження опікової рани [3, 4, 5, 7, 10]. Чимало обпечених з поверхневими (I та II ступінь), невеликими за площею, неускладненими інфікуванням опіками шкіри не звертаються за медичною допомогою до лікаря, а використовують ранозагоювальні засоби у вигляді м'яких лікарських форм (мазей, гелів тощо), які відносяться до безрецептурних препаратів. Вибір і раціональне використання зазначених препаратів можливі тільки за умови, якщо працівник аптеки або сам обпечений (його родичі) володіють інформацією про спектр фармакологічної активності та

призначення кожного з препаратів.

На теперішній час до ранозагоювальних препаратів висувається ряд вимог: вони повинні відповідати патогенезу конкретної фази ранового процесу, забезпечувати багатоцільову дію (для II фази — антимікробна, протизапальна, репаративна та помірна дегідратуюча), не проявляти побічних ефектів, бути фармакоекономічно вигідними. На жаль, на фармацевтичному ринку України на сьогоднішній день ефективних комбінованих ранозагоювальних засобів, які забезпечують багатоцільову дію, обмаль, що потребує розширення номенклатури вищевказаних препаратів.

Постійний інтерес науковців до фітопрепаратів, що виявляють широкий спектр фармакологічної дії, спрямованої на різні ланки ранового процесу, є передумовою до їх дослідження та застосування в

комплексній терапії ран та опіків. Наявність цінних біологічно активних речовин у густому екстракті кори дуба (ГЕКД) та в ефірній олії коріандра, які забезпечують протизапальну, антимікробну, мембраностабілізуювальну та репаративну активність, стали передумовою для їх введення до складу нової ранозагоювальної мазі “Біофлорин” як діючих речовин [8, 11, 13, 15]. Склад та технологію нового препарату розроблені вченими ТОВ “Лабораторія “Ірис” під керівництвом канд. біол. наук І.В.Трутаєва та співробітниками кафедри аптечної технології ліків на чолі з докт. фармац. наук, професором Т.Г.Ярних. Нова комбінована мазь створена на емульсійній основі I типу з помірною осмотичною активністю (85%), що дозволяє використовувати її на II-III-й фазах ранового процесу при місцевому лікуванні ран та опіків шкіри.

Метою даної роботи стало вивчення лікувального ефекту нової комбінованої мазі при опіковій травмі, яку відтворювали на щурах. Препаратом порівняння служила ранозагоювальна мазь природного поход-

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

О.М.Горбань — канд. біол. наук, доцент кафедри організації і економіки фармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика (м. Київ)

ження “Альгофін” (виробництва ВАТ “Лісохімік”, м. Харків), яка містить хлорофіло-каротинову пасту та використовується у медичній практиці для місцевого лікування ран різного генезу, в тому числі й опіків.

Матеріали та методи

Досліди проводили на 66 білих безпородних щурах масою 180-220 г. Термічні опіки відтворювали у тварин на депільованій ділянці шкіри на спині, відступивши від хребта 1,5 см, під барбаміловим наркозом (в/очеревинне введення 0,8 мл 1% водного розчину барбамілу на 100 г маси тварини). Для моделювання опіку II ступеня використовували прилад з установленою температурною шкалою та електропаяльником, на кінці якого кріпиться кругла металева пластинка діаметром 2,5 см. Час експозиції нагрітої до 200°C контактної пластинки складав 4 с [6]. Місцеве лікування починали на 2-й день після відтворення опікової травми. Клінічні спостереження за процесом загоєння проводили через кожні 1-2 дні до повного загоєння ран. У ці терміни реєстрували стан рани, проводили вимірювання площі опікової рани (S). Крім того, про темпи загоєння опікових ушкоджень судили за швидкістю загоєння ран (V). Про стан кровотворних органів, а також про інтенсивність запального процесу на моделі опікових ран судили за показниками периферичної крові у щурів (час згортання крові, концентрація гемоглобіну, кількість еритроцитів та лейкоцитів, лейкоцитарна формула). Гематологічні показники реєстрували в динаміці 2 рази: на 2-й день — у пік розвитку патології та на 10-й день експерименту.

Біохімічні показники реєстрували в динаміці 3 рази: на 2-й день, 10-й і 15-й дні експерименту. Про інтенсивність білкового обміну у тварин роби-

ли висновок за рівнем загального білка та рівнем азотистого метаболіту в крові — сечовини за кольоровою реакцією з діацетилмонооксидом [1]. Для оцінки стану мембранодеструктивних процесів проводили визначення маркерних ферментів цитолізу — АлАТ і АсАТ у сироватці крові, вміст яких, як відомо з літератури, значно збільшується при некротичних процесах, опіках і травмах скелетних м'язів [1, 2].

Експериментальні тварини були розділені на 4 групи: перша — інтактний контроль (ІК), друга — позитивний контроль (ПК), третя — дослідна група, тварин якої лікували маззю “Біофлорин”, четверта — дослідна група, тварин якої лікували препаратом порівняння маззю “Альгофін”.

Мазі наносили стерильним шпателем на поверхню опікової травми у тварин 2 рази на день в умовно терапевтичній дозі 20 мг/см², що була встановлена шляхом скринінгових досліджень. Лікування починали на 2-й день після відтворення опіків і продовжували до повного загоєння опікових ран.

Усі втручання та евтаназію тварин здійснювали з дотриманням принципів “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей” (Страсбург, 1986) та IV-го Національного конгресу з біоетики (Київ, 2010). Отримані результати досліджень обробляли за програмою Statistica 5,0 на основі дисперсійного аналізу для даних з повторними вимірюваннями з використанням критеріїв Крускала-Уоліса та Манна-Уїтні при рівні вірогідності $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Після відтворення опікової травми II ступеня важкості у дослідних щурів утворився щіль-

ний струп сіро-бурого кольору з чіткою обмеженою зоною некрозу і з вираженими запальними змінами навколишніх тканин. Починаючи з 10-го дня після нанесення опікової травми, первинний струп почав відділятися. Під струпом відмічались соковиті грануляції. З початком грануляцій активно відбувався процес контракції (стягування рани), про що свідчило зменшення площі опікової рани. На 13-й день досліджень площа ран під впливом мазі “Біофлорин” зменшилась в 1,7 рази у порівнянні з площею ран групи ПК та в 1,4 рази в порівнянні з площею ран тварин, яких лікували маззю “Альгофін”. Зі зменшенням площі ран у тварин підвищувалась швидкість загоєння. Найбільша швидкість загоєння спостерігалась у групі тварин, яких лікували маззю “Біофлорин” (табл. 1). На 15-й день експерименту в групі тварин, яких лікували досліджуваним препаратом, у 33,3% щурів відбулось повне загоєння опікових ран. На 16-й день лікування відсоток тварин з рубцями становив 66,7%, на 17-й день — 83,3%, а на 18-й день — 100%. Повне загоєння опікових ран у тварин під впливом препарату порівняння відбулось пізніше на 3 дні — на 21-й день експерименту, а в групі ПК — на 22-й день експерименту. Отже, згідно з отриманими результатами мазь “Біофлорин” сприяла скороченню термінів загоєння на 4 дні у порівнянні з групою ПК та на 3 дні — у порівнянні з групою тварин, яких лікували маззю “Альгофін”.

Дослідження гематологічних показників у тварин групи ПК на 2-й день після відтворення опіків показало виражений запальний процес, на що вказувало достовірне щодо інтактного контролю (ІК) збільшення рівня ШОЕ та кількості лейкоцитів (табл. 2). Виявлені достовірні відмінності у показ-

Таблиця 1

Вплив мазі “Біофлорин” і препарату порівняння мазі “Альгофін” у дозах 20 мг/см² на планіметричні показники на моделі опікової травми у щурів, $\bar{X} \pm S_x$, n = 66

Дні лікування	Показник	Позитивний контроль	Мазь “Альгофін”	Мазь “Біофлорин”
2-й	S, см ²	3,58±0,16	3,22±0,23	3,05±0,26
6-й	S, см ²	3,45±0,14	3,46±0,17	2,23±0,15*/**
	V	0,04	0,0	0,4
8-й	S, см ²	3,30±0,14	3,56±0,07	2,23±0,22*/**
	V	0,09	0,0	0,4
10-й	S, см ²	3,05±0,17	2,64±0,17	1,83±0,24*
	V	0,2	0,4	0,7
13-й	S, см ²	1,88±0,14	1,83±0,26	0,89±0,28*Т
	V	0,6	1,0	2,4
15-й	S, см ²	1,12±0,18	1,25±0,26	0,36±0,19*Т
	V	0,9	1,9	7,5
	% тварин з рубцями	-	-	33,3
16-й	S, см ²	0,71±0,21	0,69±0,22	0,13±0,09*
	V	4,1	4,2	22,5
	% тварин з рубцями	-	33,3	66,7
17-й	S, см ²	0,45±0,19	0,39±0,16	0,02±0,02*
	V	7,0	8,1	151,5
	% тварин з рубцями	16,7	33,3	83,3
18-й	S, см ²	0,23±0,11	0,19±0,10	0,0±0,0
	V	14,6	17,7	-
	% тварин з рубцями	33,3	50	100
19-й	S, см ²	0,14±0,08	0,08±0,05	0,0±0,0
	V	24,6	43,5	-
	% тварин з рубцями	33,3	50	100
21-й	S, см ²	0,023±0,023	0,0±0,0	0,0±0,0
	V	154,6	-	-
	% тварин з рубцями	83,3	100	100
22-й	S, см ²	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
	V	-	-	-
	% тварин з рубцями	100	100	100

Примітки:

1) S — площа опікових ран, см²;

2) V — швидкість загоєння ран, умов. од;

3) * — відмінності статистично значущі щодо групи ПК, p<0,05;

4) ** — відмінності статистично значущі щодо препарату порівняння мазі “Альгофін”, p<0,05;

5) Т — тенденція щодо статистично значущих відмінностей стосовно групи ПК, 0,05<p<0,10.

никах зсідання крові та ШОЕ, насамперед, свідчать про порушення центральної та периферичної гемодинаміки, що поряд з процесами інтоксикації супроводжують перебіг опікової травми. Зменшення кількості еритроцитів у тварин може свідчити про перебіг дистрофічних процесів, пов'язаних з інтоксикацією на фоні лейкоцитозу, що супроводжує запалення.

На 10-й день експерименту картина крові у тварин групи ПК майже не змінилася. Але якщо прослідкувати динаміку показників з плином часу у самій групі ПК, то на 10-й день у порівнянні з 2-им днем спостерігаються позитивні зміни, а саме вірогідне зниження рівня ШОЕ та відновлення до рівня ІК кількості еритроцитів.

Під впливом мазі “Альгофін” на 10-й день більшість гематологічних показників тварин була на рівні ІК, хоча повного зниження інтенсивності запального процесу не відбулося, про що свідчить вірогідно підвищений рівень лейкоцитів та знижений час зсідання крові щодо групи ІК.

Дослідження гематологічних показників у групі тварин, яких лікували маззю “Біофлорин”, виявило, що під впливом препарату час зсідання крові хоча й був вірогідно нижчим від показника ІК, проте проявив тенденцію до збільшення щодо показника ПК на 2-й день експерименту. Лікування маззю “Біофлорин” також сприятливо вплинуло на відновлення показників еритроцитів, лейкоцитів та ШОЕ, рівні яких мали вірогідні відмінності порівняно з ПК на 2-й день, а два останні — вірогідні відмінності на 10-й день експерименту. Перевагою мазі “Біофлорин” перед маззю “Альгофін” є, вірогідно, нижчий рівень лейкоцитів і тенденція до зниження рівня ШОЕ, що свідчить про виразну протизапальну дію досліджуваного препарату.

Таблиця 2

Вплив мазі “Біофлорин” і препарату порівняння мазі “Альгофін” у дозах 20 мг/см² на гематологічні показники на моделі опікової травми у щурів, $\bar{X} \pm S_x$, n = 66

Групи тварин	Гематологічні показники				
	ШОЕ, мм/год	час згортання крові, с	гемоглобін, г/л	еритроцити, 10 ¹² /л	лейкоцити, 10 ⁹ /л
Інтактний контроль	2,67±0,33	229,67±10,33	104,98±1,80	3,68±0,10	12,00±0,59
2-й день експерименту					
Позитивний контроль	8,17±0,60*	172,00±8,68*	103,28±4,80	3,19±0,12*	17,46±0,85*
10-й день експерименту					
Позитивний контроль	4,50±0,43*/**	177,83±2,82*	108,82±5,39	3,82±0,04**	17,13±1,17*
Мазь “Біофлорин”	2,50±0,22 **/**/*/*/*Т	195,83±8,11*/*/*Т	103,33±1,96	3,73±0,13**	12,45±1,31 **/**/*/*/*
Мазь “Альгофін”	3,33±0,21**/**	184,33±9,05*	100,77±2,79	3,52±0,08	18,13±0,34*

Примітки:

- 1) * — відмінності статистично значущі щодо групи інтактного контролю, $p < 0,05$;
- 2) ** — відмінності статистично значущі щодо групи позитивного контролю на 2-й день експерименту, $p < 0,05$;
- 3) *** — відмінності статистично значущі щодо групи позитивного контролю на 10-й день експерименту, $p < 0,05$;
- 4) **** — відмінності статистично значущі щодо препарату порівняння — мазі “Альгофін”, $p < 0,05$;
- 5) Т — тенденція щодо статистично значущих відмінностей в групі, $0,05 < p < 0,10$.

Отже, порівняння динаміки гематологічних показників показало виражену протизапальну активність мазі “Біофлорин”, що, з одного боку, може свідчити про високу біодоступність

діючих компонентів препарату (ГЕКД та ефірної олії коріандра), а з іншого, — про взаємне посилення їх фармакологічної дії. Отримані результати узгоджуються з даними наукових

досліджень про здатність дубильних речовин: катехінів, галотанинів, які є складовими ГЕКД, виявляти протизапальну, антиоксидантну, мембраностабілізуювальну та репа-

Таблиця 3

Вплив мазі “Біофлорин” і препарату порівняння мазі “Альгофін” у дозах 20 мг/см² на біохімічні показники на моделі опікової травми у щурів, $\bar{X} \pm S_x$, n = 66

Групи тварин	АсАТ, ммоль/ч • л	АлАТ, ммоль/ч • л	Сечовина, ммоль/л	Загальний білок, г/л
Інтакт	0,58±0,03	0,20±0,01	6,32±0,25	71,00±3,54
2-й день експерименту				
Позитивний контроль	0,71±0,03*	0,30±0,06*	10,43±1,39*	53,83±3,81*
10-й день експерименту				
Позитивний контроль	0,61±0,06**	0,18±0,02**	7,67±1,84**Т	58,73±3,06*
Мазь “Біофлорин”	0,58±0,02**	0,17±0,01**	5,92±0,64**	72,02±7,75**
Мазь “Альгофін”	0,61±0,02**	0,17±0,02**	6,37±0,91**	63,99±3,76
15-й день експерименту				
Позитивний контроль	0,59±0,03**	0,20±0,01**	6,56±1,14**	57,61±3,50*
Мазь “Біофлорин”	0,50±0,03**	0,15±0,01**	3,66±0,45**	70,62±4,19**
Мазь “Альгофін”	0,54±0,02**	0,15±0,01**	4,17±0,49**	58,18±2,88*

Примітки:

- 1) * — відмінності статистично значущі щодо групи інтактного контролю, $p < 0,05$;
- 2) ** — відмінності статистично значущі щодо групи позитивного контролю на 2-й день експерименту, $p < 0,05$;
- 3) Т — тенденція до статистично значущих відмінностей щодо групи позитивного контролю, $0,05 < p < 0,10$.

ративну дію [11, 15] та здатність ефірної олії коріандра знижувати судинну проникність, стабілізувати мембрани клітин, виявляти антиоксидантну та антирадикальну активність [8, 12, 14].

Дослідження біохімічних показників у тварин групи ПК засвідчило, що після відтворення патології відбулося вірогідне щодо ІК підвищення рівня маркерних ферментів цитолізу — АсАТ та АлАТ (табл. 3), що, на нашу думку, пов'язано з інтоксикацією організму тварин продуктами розпаду некротичних тканин, утворених при опіковій травмі [2, 3]. Про розпад некротичних тканин та перебіг катаболічних процесів також свідчить вірогідне збільшення рівня сечовини та зниження загального білка у сироватці крові на 2-й день експерименту [1, 3].

При дослідженні біохімічних показників на 10-й та 15-й день експерименту у тварин групи ПК встановлені позитивні зміни — вірогідне зниження рівня внутрішньоклітинних ферментів АлАТ і АсАТ та рівня сечовини (на 10-й день тен-

денція) відносно показників ПК на 2-й день експерименту. Але рівень загального білка в сироватці крові тварин на 10-й і 15-й день експерименту майже не змінився та був вірогідно нижчим щодо показників групи ІК.

Лікування опікової травми мазями виражено вплинуло на всі досліджувані метаболічні показники та сприяло вірогідному зниженню рівня сечовини, АлАТ і АсАТ у сироватці крові відносно показників групи ПК на 2-й день. Зниження рівня цитолітичних ферментів свідчить про припинення некротичних процесів у тварин під лікувальним впливом препаратів. Застосування мазі "Біофлорин" сприяло достовірному збільшенню рівня загального білка порівняно з групою ПК на 2-й день експерименту та недостовірному збільшенню порівняно з препаратом порівняння (табл. 3), що може відносно свідчити про більш активний перебіг процесів репарації, спрямованих на відновлення ушкоджених тканин.

Отже, на підставі активного впливу мазі "Біофлорин" на

комплекс біохімічних показників можна сказати, що вона добре всмоктується через шкіру і нормалізує метаболічні процеси, порушені при системному запаленні внаслідок опікової рани. За впливом на біохімічні показники досліджуваній препарат не поступається активності препарату порівняння, а за рівнем протизапальної та репаративної активності перевищує активність препарату порівняння — мазі "Альгофін".

ВИСНОВКИ

1. На моделі опікової травми II ступеня у щурів комбінована ранозагоювальна мазь "Біофлорин" за лікувальною дією (планіметричними і гематологічними показниками) виявила перевагу над дією препарату порівняння — маззю "Альгофін".

2. Встановлена виразна ранозагоювальна активність нової комбінованої мазі свідчить про перспективність подальших клінічних досліджень та можливість використання препарату для прискорення загоєння опікових ран шкіри на II та III фазах ранового процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Камышников В.С. *Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике*. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 920 с.
2. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. *Биохимические исследования в клинике*. — М.: Элиста "Джангар", 2001. — 216 с.
3. *Комбустиология: Учебник / Э.Я. Фисталь, Г.П. Козинец, Г.Е. Самойленко и др.* — Донецк, 2005. — 315 с.
4. Крутиков М.Г., Бобровников А.Э. // *Рос. аптеки*. — 2006. — №5. — С. 29-31.
5. Нагайчук В.І. // *Мистецтво лікування*. — 2010. — №5. — С. 24-27.
6. Сыров В.Н., Хумбактова З.А., Жмырко Т.Г., Глушенкова А.И. // *Хим.-фарм. журн.* — 1994. — №4. — С. 47-49.
7. Фисталь Э.Я. // *Мед. газета "Здоров'я України"*. — 2011. — №1 (254). — С. 41.
8. Burt S. // *Intern. J. of Food Microbiol.* — 2004. — Vol. 94. — P. 223-253.
9. Jaskille A.D., Shupp J.W., Jordan M.H., Jeng J.C. // *J. Burn Care Res.* — 2009. — Vol. 30, №6. — P. 937-947.
10. Monstrey S., Hoeksema H., Verbelen J. et al. // *Burns*. — 2008. — Vol. 34, №6. — P. 761-769.
11. Rakic S., Povrenovic D., Tesevic V. et al. // *J. of Food Engineering*. — 2006. — Vol. 74. — P. 416-423.
12. Ruberto G., Baratta M. // *Food Chem.* — 2002. — Vol. 69, №1. — P. 167-174.
13. Sano M., Yoshida R., Degawa M. // *J. Agric. Food Chem.* — 2003. — Vol. 51, №10. — P. 2912-2916.
14. Shahapurkar A. // *Int. J. Ph. Sci.* — 2011. — Vol. 3, №1. — P. 1196-1199.

15. *Stem Jung-il Kim, Hohyun Kim, Simgun Kim et al. // Archives of Pharm. Res. — 2008. — Vol. 31, №3. — P. 274-278.*
16. *Zhu X.X., Hu D.H., Chen B. et al. // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. — 2006. — Vol. 2, №1. — P. 19-22.*

Адреса для листування: 61002, Україна, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 752-03-47.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 29.11.2011 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **піпемідинову кислоту** (Хінолони. Код АТС J01M B04)

Хворій М. (69 років) з діагнозом: ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз, склеротична гіпертензія, хронічний пієлонефрит було призначено препарат, який містить піпемідинову кислоту (перорально по 400 мг 2 рази на добу). Через 2 доби після першого прийому препарату, який містить піпемідинову кислоту, у хворої підвищився артеріальний тиск, з’явився біль у ділянках серця і в животі. Після відміни препарату, який містить піпемідинову кислоту, зазначені явища минули самостійно без наслідків.

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

Інформація надійшла від Вінницького регіонального відділення 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, який 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 свербіжу. Препарат, який містить ацетилсаліцилову кислоту, було відмінено. Викликана карета швидкої допомоги, після надання невідкладної допомоги (дексасон, 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.

ПРОТИГРИБКОВА АКТИВНІСТЬ ЛІПОФІЛЬНИХ ФРАКЦІЙ РОСЛИН РОДУ *GALIUM*. Повідомлення 2

Н.В.Кашпур, О.В.Горяча*, Т.В.Ільїна*, А.М.Ковальова*, А.Ю.Волянський, Т.П.Осолодченко

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України»
Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: підмаренники; етилацетатно-спиртові фракції; гриби роду *Candida*; протигрибкова активність; фенольні сполуки; терпеноїди

Досліджено протигрибкову активність етилацетатно-спиртових (8:2) фракцій підмаренника справжнього (*Galium verum* L.), підмаренника верболистого (*Galium salicifolium* Klok.) та підмаренника хрещатого (*Galium cruciata* (L.) Scop.) по відношенню до 10 видів грибів роду *Candida*: *C. albicans* ATCC 885/653, *C. parapsilosis* 488/10, *C. yamata* (*Debariomyces hansenii*) 40 b/3, *C. rugosa* Скляр 27, *C. tropicalis* F-195, *C. tropicalis* 195, *C. utilis* (*Pichajadinii*) CCTM 991, *C. intermedia* Y-59, *C. intermedia* ATCC 14439 та *C. glabrata* 1712. Етилацетатно-спиртова фракція підмаренника справжнього проявила активність по відношенню до 10 використаних тест-культур, підмаренника хрещатого — до 8 тест-культур, підмаренника верболистого — до 5 тест-культур. Результати експерименту створюють передумови для створення на основі етилацетатно-спиртових фракцій трави підмаренників справжнього, хрещатого та верболистого засобів протигрибкової дії.

Продовжуючи вивчення протигрибкової активності ліпофільних фракцій рослин роду *Galium* [4], ми отримали етилацетатно-спиртові (8:2) фракції трави підмаренника справжнього (*Galium verum* L.), підмаренника верболистого (*G. salicifolium* Klok.) та підмаренника хрещатого (*G. cruciata* (L.) Scop.).

Метою даної роботи стало дослідження протигрибкової активності етилацетатно-спиртових фракцій підмаренників (*Galium* L.) родини маренові (*Rubiaceae* Juss.) по відношенню до найбільш вагомих у епідеміологічному значенні штамів грибів роду *Candida* [6-11].

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження були етилацетатно-спиртові фракції, отримані методом послідовної вичерпної циркуляційної екстракції сировини в апараті Сокслета етилацетатно-спиртовою сумішшю (8:2) після її поперед-

нього знежирення хлороформом із зразків повітряно-сухої трави підмаренника справжнього (*Galium verum* L.), підмаренника верболистого (*Galium salicifolium* Klok.) та підмаренника хрещатого (*Galium cruciata* (L.) Scop.), заготовлених у фазу цвітіння влітку 2010 р.

Протигрибкову активність фракцій вивчали на 10 тест-штамах грибів роду *Candida*: *C. albicans* ATCC 885/653, *C. parapsilosis* 488/10, *C. yamata* (*Debariomyces hansenii*) 40 b/3, *C. rugosa* Скляр 27, *C. tropicalis* F-195, *C. tropicalis* 195, *C. utilis* (*Pichajadinii*) CCTM 991, *C. intermedia* Y-59, *C. intermedia* ATCC 14439 та *C. glabrata* 1712.

Дослідження протигрибкової активності проводилось методом дифузії в агар (метод "колодязів") [5]. Ступінь чутливості грибів щодо досліджуваних фракцій оцінювали за розміром зон затримки росту. Мікробне навантаження складало 10^7 мікробних клітин на

1 мл середовища і визначалось візуально за оптичним стандартом каламутності McFarland.

Для визначення протигрибкової активності субстанцій використовували середовище Сабуро. Кожну серію поживного середовища якісно та кількісно контролювали згідно з нормативними документами.

Як препарат порівняння використовували хлорофіліпт (1% спиртовий розчин) та антимикотик групи триазолів флуконазол (200 мг/мл). Результати досліджень статистично оброблялись за С. Гланц [1].

Результати та їх обговорення

Раніше при вивченні складу етилацетатно-спиртових фракцій було встановлено наявність фенолкарбонових кислот та флавоноїдів [3]. Виявлено, що загальними для всіх фракцій є хлорогенова кислота та рутин. Сполуки терпенової природи представлені ациклічними, моноциклічними та біциклічними монотерпеноїдами [2].

У результаті експерименту (табл. 1) було встановлено, що препарат порівняння флукона-

Н.В.Кашпур — молодший науковий співробітник лабораторії імунореабілітології ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України» (м. Харків)

О.В.Горяча — аспірант кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

**Антимікотична активність етилацетатно-спиртових фракцій
видів роду *Galium* L., $n = 6$**

Тест-культура	Затримка росту мікроорганізмів, мм ($M \pm m$)				
	<i>Galium verum</i>	<i>Galium salicifolium</i>	<i>Galium cruciata</i>	флуконазол	хлорофіліпт
<i>C. albicans</i> ATCC 885/653	15,2±0,2	*	12,0±0,1	15,2±0,2	16,1±0,5
<i>C. parapsilosis</i> 488/10	15,0±0,1	*	16,0±0,1	15,0±0,1	19,2±0,6
<i>C. yamata</i> (<i>Debariomyces hansenii</i>) 40 b/3	19,2±0,6	24,1±0,3	*	19,2±0,6	17,1±0,5
<i>C. rugosa</i> Склад 27	16,1±0,2	23,1±0,3	15,2±0,3	16,1±0,2	19,2±0,6
<i>C. tropicalis</i> F-195	16,0±0,5	*	18,1±0,4	16,0±0,5	*
<i>C. tropicalis</i> 195	16,0±0,3	*	16,1±0,2	16,0±0,3	*
<i>C. utilis</i> (<i>Pichajadinii</i>) CCTM 991	10,0±0,1	22,0±0,4	10,0±0,1	10,0±0,1	*
<i>C. intermedia</i> Y-59	18,0±0,4	24,0±0,1	10,0±0,1	18,0±0,4	*
<i>C. intermedia</i> ATCC 14439	18,1±0,2	19,0±0,3	12,0±0,3	18,1±0,2	*
<i>C. glabrata</i> 1712	10,0±0,2	*	*	10,0±0,2	*

Примітка:

1) * — затримка росту відсутня;

2) $n = 6$ — кількість повторень експерименту для кожного мікроорганізму.

зол є активним по відношенню до усіх тест-штамів, окрім *Candida glabrata*; до хлорофіліпту чутливими виявились лише 4 види: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. yamata* та *C. rugosa*.

Етилацетатно-спиртові фракції мають різний ступінь антифунгальної активності по відношенню до використаних тест-культур грибів.

Етилацетатно-спиртова фракція підмаренника справжнього

проявила антимікотичну дію на рівні флуконазолу по відношенню до всіх використаних тест-штамів. Помірну чутливість проявили *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. yamata*, *C. rugosa*, тест-штами *C. tropicalis* та *C. intermedia*. Малочутливими до обраної концентрації фракції виявились *C. utilis* та *C. glabrata*.

Етилацетатно-спиртова фракція підмаренника верболисто-го за рівнем дії значно переви-

щує флуконазол по відношенню до *C. yamata*, *C. rugosa*, *C. utilis*, обох штамів *C. intermedia*. По відношенню до *C. albicans*, *C. parapsilosis*, обох штамів *C. tropicalis* та *C. glabrata* спостерігалась відсутність затримки росту, що вказує на нечутливість цих тест-культур до етилацетатно-спиртової фракції підмаренника верболистого.

Етилацетатно-спиртова фракція підмаренника хрещатого

Таблиця 2

Залежність між вмістом БАР у етилацетатно-спиртових фракціях підмаренників та рівнем їх протигрибкової активності (у коефіцієнтах кореляції)

БАР	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653	<i>C. parapsilosis</i> 488/10	<i>C. tropicalis</i> F-195	<i>C. tropicalis</i> 195	<i>C. utilis</i> (<i>Pichajadinii</i>) CCTM 991	<i>C. intermedia</i> Y-59	<i>C. rugosa</i> Склад 27	<i>C. glabrata</i> 1712
Сума терпенових спиртів	1,00	0,95	0,93	0,96	-0,96	*	-0,93	*
Стероїдні спирти	0,96	1,00	1,00	1,00	-1,00	-0,86	*	*
Спирти	0,89	*	*	*	*	*	*	0,93
Жирні кислоти	0,96	0,86	*	0,89	-0,90	*	*	*
Гідроксикоричні кислоти	0,92	0,93	0,89	0,94	*	*	*	*

Примітка: * — коефіцієнт кореляції нижче 0,80.

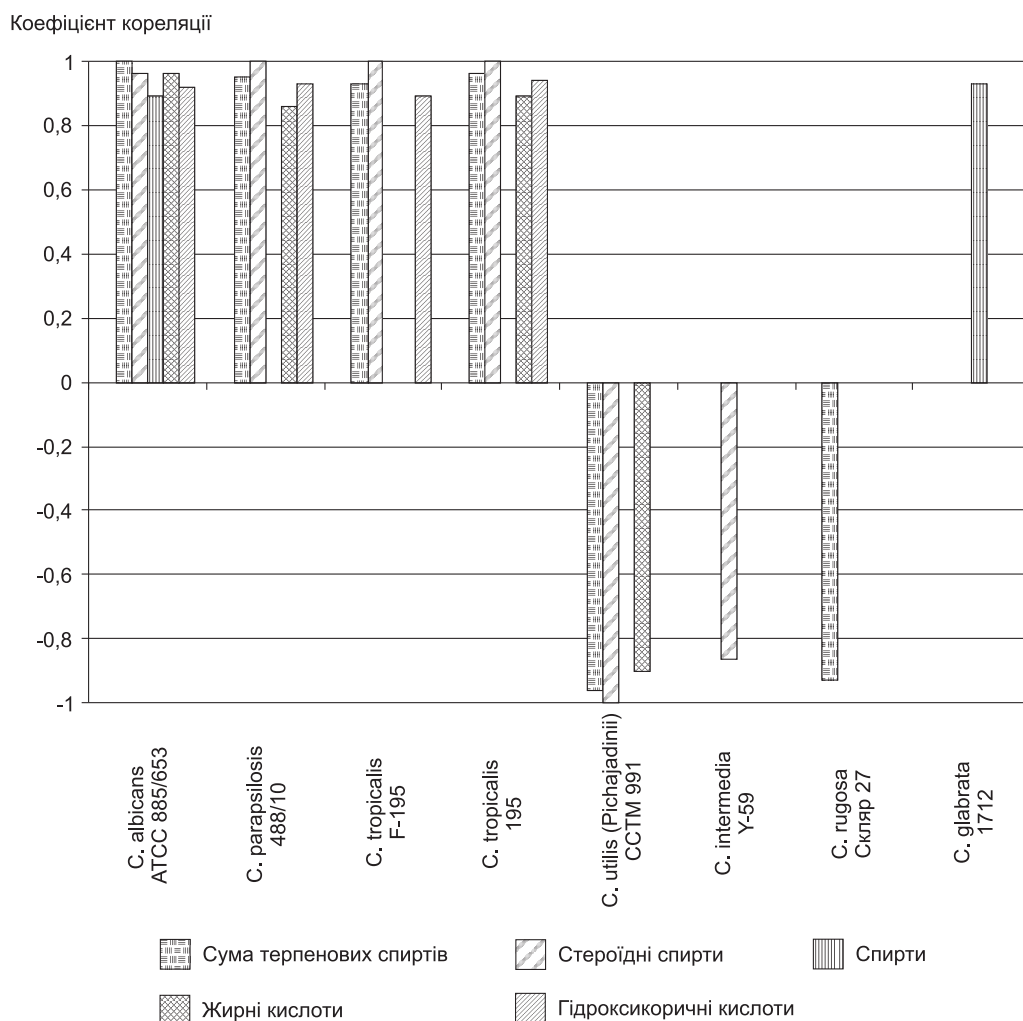


Рис. Кореляція між вмістом БАР у етилацетатно-спиртових фракціях підмаренників та рівнем їх протигрибкової активності

проявила інгібуючий вплив на рівні флуконазолу на зростання культур *C. parapsilosis*, *C. rugosa*, *C. utilis* та обидва штами *C. tropicalis*. Малочутливими до фракції виявилися *C. albicans*, обидва штами *C. intermedia*. Для *C. yamata* та *C. glabrata* спостерігалась відсутність затримки зони росту.

При порівняльному аналізі хімічного складу етилацетатно-спиртових фракцій та їх протигрибкової активності виявлено як пряму, так і зворотну залежність між вмістом основних груп біологічно активних речовин (БАР) та рівнем протигрибкової дії по відношенню до ряду тест-штамів (табл. 2, рис.).

Спостерігається пряма залежність: між вмістом терпе-

нових спиртів (в тому числі і стероїдних спиртів), вмістом гідроксикоричних кислот у фракціях досліджуваних видів та ступенем їх активності по відношенню до *C. albicans* ATCC 885/653, *C. parapsilosis* 488/10 та обох штамів *C. tropicalis*; жирних кислот — до *C. albicans* ATCC 885/653, *C. parapsilosis* 488/10 та *C. tropicalis* 195; суми спиртів — до *C. albicans* ATCC 885/653 та *C. glabrata* 1712.

Виявлено зворотну залежність між вмістом терпенових спиртів (у тому числі і стероїдних спиртів), жирних кислот та ступенем їх активності по відношенню до *C. utilis* (Pichajadinii) CCTM 991; стероїдних спиртів — до *C. intermedia* Y-59; суми терпенових спиртів — до *C. rugosa* Склад 27.

ВИСНОВКИ

1. Вперше досліджено протигрибкову активність етилацетатно-спиртових (8:2) фракцій підмаренника справжнього (*Galium verum* L.), підмаренника верболистого (*Galium salicifolium* Klok.) та підмаренника хрещатого (*Galium cruciata* (L.) Scop.) по відношенню до грибів роду *Candida*.

2. Етилацетатно-спиртова фракція підмаренника справжнього проявила активність по відношенню до 10 використаних тест-культур, підмаренника хрещатого — по відношенню до 8 тест-культур, підмаренника верболистого — до 5 тест-культур.

3. Фракція, отримана з трави підмаренника верболистого, виявила більшу активність,

ніж референс-препарати; фракція з підмаренника справжнього — на рівні флуконазолу; фракція з підмаренника хрещатого — дещо меншу активність по від-

ношенню до обох штамів *C. intermedia*, до решти штамів — активність на рівні флуконазолу.

4. Результати експерименту створюють передумови ство-

рення на основі етилацетатно-спиртових фракцій трави підмаренників справжнього, хрещатого та верболистого засобів протигрибкової дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. — М.: Практика, 2001. — 459 с.
2. Ільїна Т.В., Ковальова А.М., Горяча О.В. // Укр. біофармац. журн. — 2009. — №5 (5). — С. 31-36.
3. Ильина Т.В., Ковалева А.М., Горячая О.В. // VII международный симпозиум по фенольным соединениям: фундаментальные и прикладные аспекты: Матер. докл., 19-23 октября 2009 г. — М.: Институт физиологии растений им. К.А. Тимирязева РАН, 2009. — С. 105-107.
4. Кашпур Н.В., Горяча О.В., Ільїна Т.В. та ін. // Клінічна фармація. — 2011. — Т. 15, №4. — С. 50-53.
5. Решедько Г.К., Стецюк О.У. // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. — 2001. — Т. 3, №4. — С. 348-355.
6. Badiie Parisa, Alborzi Abdolvahab, Davarpanah Mohammad Ali, Shakiba Elaheh // Archives of Iranian Medicine. — 2010. — Vol. 13, №4. — P. 282-287.
7. Broglie M.A., Tinguely M., Holzman D. // Rhinol. — 2009. — Vol. 47, №4. — P. 379-384.
8. Hoenigl M., Zollner-Schwetz I., Linkesh W. et al. // Mycoses. — 2010. — №6. — P. 34-39.
9. Hofling J.F., Anibal P.C., Obando-Pereda G.A. et al. // Braz. J. Biol. — 2010. — Vol. 70, №4. — P. 1065-1068.
10. Ngono Ngane A., Ebelle Etame R., Ndifor F. et al. // Chemotherapy. — 2006. — Vol. 52, №2. — P. 103-106.
11. Pawlik B., Macura A.B., BialekKaleta J. // Med. Dosw. Microbiol. — 2002. — Vol. 54, №3. — P. 27-39.

Адреса для листування: 61168, м. Харків,
вул. Блюхера, 4. Тел. (572) 67-92-08.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 16.12.2011 р.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ДИСБІОЗУ КИШЕЧНИКА ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРІЮ У МОРСЬКИХ СВИНОК ТА ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ БІФІДУМБАКТЕРИНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ КИШЕЧНИКА У ВІДТВОРЕНИХ УМОВАХ

Н.І.Філімонова, В.О.Пасісниченко, Мохамед Мофтах Ельаті, С.В.Місюрьова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: дисбіоз; морські свинки; модель; диклофенак натрію; біфідумбактерин

Метою дослідження була розробка експериментальної моделі дисбіозу кишечника на тлі застосування диклофенаку натрію та вивчення впливу пробіотика "Біфідумбактерин" на функціональні характеристики кишечника у відтворених умовах. Тварини розподілені на дві групи по 10 тварин у кожній. Група контрольної патології отримувала щодобово внутрішньошлунково 20 мг/кг диклофенаку натрію протягом 20 діб. На підтвердження відтвореного дисбіозу ШКТ за клінічними ознаками свідчила реєстрація погіршеного загальноклінічного стану і розвиток гастропатій. Одночасно за мікробіологічними показниками ефективність у відтворенні дисбіозу ШКТ контролювалася реєстрацією спрямованих змін у вихідній структурі мікробіоценозів піддослідних тварин. Лікування хворих на дисбіоз морських свинок було проведене біфідумбактерином перорально двократно на добу у разовому об'ємі 1 мл, що вміщує у зависях 10^7 мікробних тіл життєздатних біфідобактерій. Позитивний лікувальний ефект від здійснюваної пробіотикотерапії становив 20%.

Організм людини та його мікробіота представляють собою організовану систему, здатну до саморегулювання, що забезпечує підтримку рівноваги компонентів внутрішнього середовища організму на метаболічному, клітинному та молекулярно-генетичному рівнях. Збалансованість системи "господар-мікрофлора" може порушуватись при інтенсивному негативному впливі зовнішнього середовища і при зсувах у метаболічній активності самої мікрофлори [4]. Однією з найчастіших причин порушень мікрофлори кишечника є вплив на неї лікарських препаратів, особливо антимікробних [1]. Однак згідно з даними літератури дисбіоз розвивається не тільки при застосуванні антибіотиків, але й після прийому протипухлинних лікарських засобів, препаратів, які послаблюють захисні властивості організму (цитостатиків, імунодепресантів, глюкокортикоїдів, не-

стероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), у тому числі ацетилсаліцилової кислоти), а також препаратів, які порушують рухову активність кишечника (гангліоблокаторів, деяких антигіпертензивних препаратів) [13].

Враховуючи частоту застосування, особливу увагу в якості факторів розвитку дисбіозу слід звернути на (НПЗЗ). Це група лікарських препаратів, що використовуються найчастіше, і саме вони посідають одне з перших місць за частотою побічних ефектів [5, 9]. Більш ніж 30 млн людей у світі щоденно приймають НПЗЗ, при цьому у більшості випадків без призначень і контролю лікаря. Так, лише в Україні застосування НПЗЗ обумовлює до 46,5% всіх ускладнень фармакотерапії [8, 9]. НПЗЗ чинять велику кількість побічних ефектів: нефротоксичну, гепатотоксичну дію, знижують агрегацію тромбоцитів, але найголовніше несприятливо впливають на шлунко-

во-кишковий тракт. До гастроентерологічних ускладнень терапії НПЗЗ відносяться: диспепсії, що при тривалому застосуванні виникають у 30-40% хворих, НПЗЗ-гастропатії, ентеропатії [7, 15]. Також НПЗЗ проявляють фонову антимікробну дію. Одночасно притаманна їм антимікробна активність при самостійному використанні може супроводжуватися побічними мікробіологічними проявами, в тому числі порушеннями мікроценозів, виникненням дисбіозів, селекцією лікарськостійких штамів.

Серед НПЗЗ найчастіше використовується диклофенак натрію, який є золотим стандартом протизапальної терапії і саме він займає одне з перших місць за частотою побічних ефектів, серед яких [11]:

- здатність до ініціації гастропатій у терапевтичних дозах;
- ульцерогенна дія у високих дозах або при тривалому застосуванні;
- імунодепресивна дія;

- здатність впливати на ферментотворюючу функцію ШКТ;
- пригнічення гемопоєзу;
- пригнічення фагоцитозу;
- широкий спектр помірних або фонових антимікробних властивостей [3].

Відомо, що одним з найперспективніших засобів для лікування і профілактики дисбіотичних станів є пробіотики [10]. Пробиотичні препарати містять живі мікроорганізми (найчастіше лактобактерії, біфідобактерії, ентерококи), які при прийомі всередину колонізують слизову оболонку відповідних відділів кишечника, змінюють рН і вміст кисню до рівня, при якому гине патогенна мікрофлора, запобігають ураженню слизової оболонки кишечника патогенними мікроорганізмами і здатні до секреції біологічно активних речовин — органічних кислот, бактеріоцинів та інших інгібіторних протеїнів, які пригнічують ріст і розмноження патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів [2, 12]. Однак вплив пробіотиків на функціональний стан кишечника та його мікрофлору на тлі застосування НПЗЗ вивчений недостатньо.

Перспективність комплексної пробіотикотерапії дисбіозів кишечника на доклінічному рівні пов'язана з наявністю адекватної за клінічно-патогенетичними проявами експериментальної моделі. Лабораторні види тварин за умов морфологічної сталості відрізняються природно заданою резистентністю до захворювання на дисбіоз кишечника. Одночасно встановлено, що лабораторні тварини недостатньо придатні до випробувань клінічно ефективних пробіотиків, включаючи біфідумбактерин, лактобактерин, лінекс тощо. Аналіз стандартних методик експериментальної гастроентерології свідчить про те, що прогнозована якість здій-

снюваних експериментів залежить від адекватного за чутливістю вибору виду лабораторних тварин. Серед чинної номенклатури лабораторних видів тварин, що універсально використовуються в експериментальній хіміотерапії, пріоритет належить безпородним і лінійним мишам, білим щурам, морським свинкам і кролям [6]. За порівняльним співставленням визнано за доцільне використання в якості моделі при відтворенні експериментального дисбіозу ШКТ саме морських свинок [14]. На користь зазначеного вибору свідчило те, що за притаманними морфологічними і алергоімунологічними властивостями вони відносяться до найбільш чутливих видів лабораторних тварин за природною придатністю до спонтанного виникнення і штучного відтворення інфекційних захворювань ендогенного та екзогенного походження.

З урахуванням природної стійкості морських свинок до сталого збереження компонентної структури мікробіоценозів ШКТ в основу моделювання експериментального дисбіозу покладено спрямоване подолання органної і системної резистентності піддослідних тварин.

Метою дослідження є розробка експериментальної моделі дисбіозу кишечника на тлі застосування диклофенаку натрію та вивчення впливу пробіотика "Біфідумбактерин" на функціональні характеристики кишечника у відтворених умовах.

Матеріали та методи

Моделювання дисбіозу кишечника здійснено за авторською методикою. За нівелюванням статевих розбіжностей у дослідках по моделюванню дисбіозів кишечника використано 20 морських свинок середньою масою 280-300 г, які були розподілені на 2 групи — ін-

тактні тварини та група контрольної патології. У відповідності з визначеним напрямком штучного моделювання дисбактеріозу кишечника піддослідним тваринам групи контрольної патології щодобово внутрішньошлунково вводили диклофенак натрію в дозі 20 мг/кг, який використовували у лікарській формі таблеток, протягом 20 діб. Після закінчення дослідження проводили оцінку загальноклінічного стану тварин та змін у структурі мікробіоценозів.

Вивчення впливу пробіотика "Біфідумбактерин" на функціональні характеристики кишечника було проведено на 16 морських свинок середньою масою 280-300 г, які були розподілені на 2 групи — контрольна патологія (яким щодобово внутрішньошлунково вводили диклофенак натрію в дозі 20 мг/кг протягом 20 діб) та експериментальна група. Лікування тварин з дисбіозом проведено біфідумбактерином перорально двократно на добу у разовому об'ємі 1 мл, що за біотехнологічним навантаженням вміщує у зависях 10^7 мікробних тіл життєздатних біфідобактерій.

Піддослідних тварин утримували у віварії Національного фармацевтичного університету згідно зі стандартними санітарними нормами на необхідному харчовому раціоні.

Результати та їх обговорення

За результатами постійно здійснюваного клінічного спостереження встановлений прогресуючий негативний вплив диклофенаку натрію на загальний клінічний стан і формування лікарськозалежних гастропатій. На підтвердження відтвореного дисбіозу ШКТ за клінічними ознаками свідчила реєстрація погіршеного загальноклінічного стану і розвиток гастропатій. Одночасно з мік-

Таблиця

Порівняльні відміни у структурі мікробіоценозів морських свинок на 20 добу дослідження, n = 20

Тест-мікроби	Кількість мікробів в 1 г матеріалу з кишечника	
	інтактна група, n = 10	контрольна патологія, n = 10
Біфідобактерії	10 ^{3*}	-
Бактероїди	10 ^{7*}	10 ^{2*}
Клостридії	10 ^{4*}	-
<i>E. coli</i>	10 ^{8*}	10 ^{2*}
<i>K. pneumoniae</i>	-	10 ^{8**}
<i>P.aeruginosa</i>	-	10 ^{6**}
<i>P. mirabilis</i>	10 ^{2*}	10 ^{8*}
<i>C. albicans</i>	-	10 ^{4**}

Примітка: * P<0,001, ** P<0,01.

робіологічними показниками ефективності у відтворенні дисбіозу ШКТ контролювалася реєстрацією спрямованих змін у вихідній структурі мікробіоценозів піддослідних морських свинок.

Серед продромальних ознак загального клінічного вмісту як наслідок зростаючого інтоксикаційного впливу диклофенаку натрію простежені адинамія і початкові прояви формування анорексії. Початкові ознаки загальних токсичних впливів набували максимуму вираженості у піддослідних тварин на 20 добу з початку спрямованого індукування диклофенаком натрію дисбіозів ШКТ.

Одночасно за гастроентерологічними ознаками у тварин за прогресуючими обтяженнями спостерігались варіативні прояви проносів і запорів, здуття черевної порожнини, відмова від їжі.

Об'єктивним діагностичним критерієм у підтвердженні індукованого дисбіозу кишечника служать результати мікробіологічних досліджень, що у порівняльному співставленні з контролем демонструють зміни у структурі мікробіоценозів кишечника (табл.).

За результатами проведених мікробіологічних досліджень

підтверджена індуктивна здатність диклофенаку натрію до експериментального моделювання у морських свинок дисбіозу кишечника. Так встановлено, що під впливом диклофенаку натрію із структури мікробіоценозів в першу чергу зникають біфідобактерії і клостридії. При цьому кількісне представництво кишкової палички зменшувалось у 4 рази. Ці зміни в структурі мікробіоценозів відповідають другому ступеню розвитку дисбіозу. Одночасно за даними здійсненого мікробіологічного тестування у компонентних складових структури піддослідних тварин простежена поява піогенноутворюючих транзиторних мікроорганізмів з клінічно доведеними властивостями збудників дисбіозів. За варіативним представництвом останнє стосується *C.albicans*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*. Разом з цим також підтверджене збільшення питомої ваги *P.mirabilis* (табл.).

Враховуючи той факт, що зазнали змін кількісні показники біфідобактерій, було проведене лікування хворих на дисбіоз морських свинок біфідумбактерином перорально. Терміни експериментально здійснюваної пробіотикотерапії визначалися за реєстрацією позитив-

них клініко-мікробіологічних відновлень у загальному і гастроентерологічному стані лікованих тварин, який становив 13 днів.

За результатами проведених досліджень позитивний лікувальний ефект від здійснюваної пробіотикотерапії експериментальних дисбіозів кишечника морських свинок зареєстрований у 2 з 10 піддослідних тварин, тобто сукупно становив 20%.

Таким чином, з врахуванням відсутності у 80% піддослідних тварин лікувального ефекту від посхемно здійснюваної пробіотикотерапії правомірно дійти висновку про те, що проведений експеримент не виправдав прогнозованих очікувань у вирішенні проблемних питань чинної пробіотикотерапії. Отже, підтверджені клінічно обґрунтовані посилення, що за своїм змістом свідчать про сумнівну доцільність та навіть неефективність пробіотиків як самостійно значущого засобу у коригуванні дисбіотично змінених мікробіоценозів кишечника. Останнє, однак, не виключає, що у суміщенні з іншими лікарськими засобами симптоматичного або патогенетичного призначення пробіотики можуть реалізувати притаманні специфічні властивості у терапії дисбіозів кишечника.

ВИСНОВКИ

1. За результатами проведених мікробіологічних досліджень підтверджена індуктивна здатність диклофенаку натрію до експериментального моделювання у морських свинок дисбіозу кишечника. Запропонований спосіб ятрогенного відтворення дисбіозу кишечника у морських свинок на основі перорального застосування диклофенаку натрію є оптимально наближеним до клінічної інфектології.

2. Проведене дослідження свідчить про неефективність пробіотика "Біфідумбактерин"

як самостійно значущого засобу у коригуванні дисбіотично змінених мікробіоценозів кишечника в результаті застоювання диклофенаку натрію, що не виключає підвищення його ефективності при суміщенні з іншими лікарськими засобами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусова О.Ю. // *Здоровье ребенка*. — 2011. — №1 (28). — С. 73-75.
2. Блинкова Л.П., Альтишлер М.Л., Горобец О.Б., Дорофеева Е.С. // *Клиническое питание*. — 2007. — №1-2. — С. А 22.
3. Викторов А.П. // *Укр. ревматол. журн.* — 2002. — №4. — С. 12-22.
4. Ермоленко Е.И., Донец В.Н., Дмитриева Ю.В. и др. // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. — 2009. — Вып. 1. — С. 157-167.
5. Журавлева Л.В., Лопина Н.А. // *Ліки України*. — 2011. — №1 (147). — С. 43-47.
6. *Использование лабораторных животных в токсикологическом эксперименте: Метод. рекоменд.* — Архангельск: СГМУ, 2002. — 124 с.
7. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2000. — №4. — С. 4-9.
8. Насонов Е.Л. // *Рос. мед. журн.* — 2002. — Т. 10, №4. — С. 206-212.
9. Свиницкий А.С., Хомченкова Н.И., Пузанова О.Г. // *Сучасна гастроентерол.* — 2003. — №1 (11). — С. 11-16.
10. Чубенко С.С. // *Новости медицины и фармации в Украине*. — 2006. — №5 (187). — С. 9-10, 15-16.
11. Brune K. // *Rheumatol.* — 2004. — №43 (suppl. 1). — P. 16-20.
12. Mercenier A., Pavan S., Pot B. // *Curr. Pharm. Des.* — 2003. — №9. — P. 175-191.
13. Spiller R.C., Thompson W.G. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — №105. — P. 775-785.
14. Tamboli C.P., Neut C., Desreumaux P., Colombel J.F. // *Gut*. — 2004. — №53. — P. 1-4.
15. Wallace J.L., Syer S., Denou E. et al. // *Gastroenterol.* — 2011. — №141 (4). — P. 1314-1322.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-67.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 05.03.2012 р.

ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ СКРИНІНГ 3-СУКЦИНОЇЛЗАМІЩЕНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

М.М.Сулейман, С.Г.Ісаєв, А.М.Семенов, Т.С.Сахарова, М.В.Зупанець

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: 3-сукциноїлзаміщені N-фенілантранілові кислоти; гостра токсичність; фармакологічна активність

У ході фармакологічного скринінгу встановлений різнобічний спектр фармакодинаміки низки 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот, який включає протизапальну, аналгетичну, діуретичну та фунгістатичну і бактеріостатичну активність. Визначені параметри гострої токсичності найбільш активних похідних, що дозволило класифікувати їх як малотоксичні речовини при внутрішньошлунковому шляху введення ($LD_{50} > 7000$ мг/кг). Показано, що введення в структуру N-фенілантранілових кислот фрагменту бурштинової кислоти сприяє зниженню гострої токсичності та посиленню протизапального, анальгетичного, діуретичного ефектів. Серед 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот обрані дві найбільш перспективні сполуки (шифри V та VI), які за вираженістю протизапальної, анальгетичної, діуретичної активності та значенням терапевтичного індексу суттєво переважають препарати порівняння.

Розробка нових лікарських засобів — це пошук альтернативи ліків, наявних на фармацевтичному ринку. Нові ліки повинні бути ефективніші у боротьбі з хворобою і безпечніші за ті, які вже використовуються. На теперішній час визначились певні науково-обґрунтовані тенденції, які обумовлюють доцільність пошуку нових представників відомих фармакологічних класів з визначеними властивостями. Наприклад, при створенні нових нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) увага акцентується на зменшенні або усуненні так званих “клас-специфічних” побічних ефектів [2, 11]. До того ж при лікуванні запальної патології має враховуватись не лише здатність препаратів до зменшення активності запального процесу, але й їхній позитивний вплив на метаболізм суглобового хряща [1, 12]. Що стосується лікарських препаратів з бактеріостатичною та фунгістатичною активністю, то головною проблемою є їхній негативний вплив на макроорга-

нізм при лікуванні бактеріальної та грибкової інфекції (розвиток резистентності, дисбактеріоз, диспептичні явища, алергічні реакції тощо) [1]. Тому пошук нових фармакологічно активних речовин, які б виявляли протизапальну, аналгетичну, діуретичну, фунгістатичну, бактеріостатичну дію, позитивно впливали на метаболізм тканин, залишається однією з важливих проблем сучасної експериментальної фармакології.

З огляду на наведене науковий інтерес представляють новосинтезовані 3-сукциноїлзаміщені N-фенілантранілових кислот, які поєднують у своїй структурі N-фенілантранілову кислоту та фрагмент бурштинової кислоти, а також мають високий потенціал фармакологічної активності, обумовлений окремими складовими молекули речовин [4-6, 8-10, 13, 14]. Модифікація структури 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот дозволяє визначити особливості взаємозв'язку “хімічна структура — фармакологічна активність” та ви-

значити доцільність подальшого пошуку найбільш перспективних речовин.

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження були обрані 6 сполук — похідних 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот (N-ФАК), синтез яких був здійснений на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету. Структура синтезованих сполук підтверджена даними УФ-, ІЧ-, ПМР-спектроскопії, елементного аналізу, зустрічним синтезом, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії.

Зважаючи на те, що фармакологічні властивості N-фенілантранілових кислот, в структуру яких включена бурштинова кислота, раніше не вивчалися, попередньо здійснювався PASS-прогноз можливого спектра фармакологічної дії цих похідних. За результатами прогнозування визначені наступні потенційні різновиди фармакологічної активності: жарознижуюча, діуретична, гіпотензивна, аналгетична, хондропротекторна, місцевоанесте-

зуюча, протизапальна та антимікробна.

На підставі даних PASS-прогнозу, даних літератури [4-10, 13, 14] та з урахуванням структурних особливостей 3-сукциноїлзаміщених N-ФАК нами був проведений фармакологічний скринінг з визначення протизапальної, аналгетичної, діуретичної, антимікробної та протигрибкової активності.

Протизапальну активність досліджували за здатністю сполук пригнічувати розвиток набряку при гострому запаленні, яке викликалося субплантарним введенням 1% розчину карагеніну в лапку миші [3]. У даній серії дослідів тварини були розподілені на 14 груп по 7 мишей у кожній: 1-ша група — контрольна патологія; з 2 до 13-ої — дослідні групи, яким виучували похідні (I-VI) вводили внутрішньошлунково у дозах 10 та 20 мг/кг маси тіла, відповідно; 14-а група — тварини, яким внутрішньошлунково вводили препарат порівняння натрію диклофенак у середньотерапевтичній дозі (8 мг/кг).

Аналгетичну активність вивчали на білих щурах, розподілених на групи, як і у попередньому досліді, по 6 тварин у кожній. Показником аналгетичного ефекту був час (с), протягом якого тварина витримувала тепловий опік шкіри хвоста при температурі 100°C. Зазначений час реєстрували автоматично [3]. Препаратом порівняння було обрано анальгін у середньотерапевтичній дозі (50 мг/кг).

Вивчення діуретичної активності проводили за методом Є.Б.Берхіна на білих щурах [3]. Для проведення дослідження сформовано 8 груп тварин (n = 7): 1-ша група — інтактний контроль; з 2 до 7-ої — дослідні групи; 8-а — група порівняння. Тварини з групи інтактного контролю отримували водне навантаження 1 мл на 20 г

маси тіла. Щурам дослідних груп за 30 хв до водного навантаження вводили досліджувані сполуки у дозі 50 мг/кг у вигляді 3-5% водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Тваринам групи порівняння аналогічним чином вводили референс-препарат гіпотіазид у дозі 50 мг/кг. Діуретичну активність оцінювали за об'ємом сечі, яку тварини виділяли протягом 4 годин у перерахунку на 100 г маси тіла.

Антибактеріальну активність синтезованих сполук вивчали *in vitro* за методикою двократних серійних розведень [3] у рідкому поживному середовищі. В якості референс-препарату використовували етакридину лактат.

Вивчення протигрибкової активності проводили *in vitro* за методом серійних розведень у щільному поживному середовищі — агарі Сабуро з глюкозою. У якості розчинника використовували ДМСО у концентрації, яка не чинила впливу на ріст і розвиток тест-культур грибів. У якості тест-культур використовували штами грибів *Candida albicans* і *Microsporum canis*.

Гостру токсичність найбільш активних речовин серед обраних 3-сукциноїлзаміщених N-ФАК вивчали на білих мишах при внутрішньошлунковому введенні за методом Пастушенка Т.В. і співавт. [3].

Результати та їх обговорення

Результати фармакологічного скринінгу 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот представлені у табл. 1.

Аналіз результатів вивчення протизапальної активності дозволив визначити речовини, які виявляють найбільш виражений пригнічувальний вплив на перебіг ексудативного запалення, та виявити певні закономірності зв'язку "хімічна структура — протизапальна активність" серед обраних 3-сукциноїлзаміщених N-ФАК. Встанов-

лено, що сполуки IV-VI у дозах 10 та 20 мг/кг виявляють потужну здатність до зменшення набряку кінцівки у дослідних тварин, яка перевищує аналогічну дію "золотого стандарту" НПЗП — диклофенаку натрію (табл. 1).

Безумовною перевагою новосинтезованих субстанцій V та VI можна вважати поєднання високої ефективності з низькою токсичністю, що підкреслюється значенням терапевтичного індексу ($TI = LD_{50} / ED_{50}$), за яким ці речовини перевищують TI референс-препарату в 28,71 та 29,29 рази, відповідно.

Як відомо, протизапальна активність похідних N-ФАК знаходиться у безпосередньому зв'язку з їх будовою, і за антиексудативною дією вони розташовуються в такій послідовності: нітрозаміщені > бромзаміщені > 3-оксамоїлзаміщені > 3-сукциноїлзаміщені > хлорзаміщені [4-10].

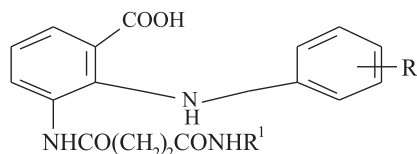
Наявність у досліджуваних сполук протизапальної активності поєднується з проявом аналгетичної дії, причому найбільш ефективними виявилися субстанції V та VI. Співставлення інтенсивності знеболювального ефекту згаданих сполук порівняно з анальгіном показало їхню перевагу (за значенням ED_{50}) в 9 разів, а за значенням TI — більш ніж у 50 разів (табл. 1).

Як і очікувалось, 3-сукциноїлзаміщені N-ФАК виявляють діуретичну активність, що обумовлено наявністю в структурі синтезованих речовин фрагменту бурштинової кислоти та карбоксильної групи в N-ФАК. Сполуки V та VI за діуретичною дією перевищують гіпотіазид у 2 рази (табл. 1).

Результати дослідження антибактеріальної та протигрибкової активності показали, що сукциноїлзаміщені N-фенілантранілових кислот виявляють бактеріостатичну активність щодо золотистого стафілокока, сін-

Таблиця 1

Фармакологічна активність та гостра токсичність 3-сукциноілзаміщених N-фенілантранілових кислот



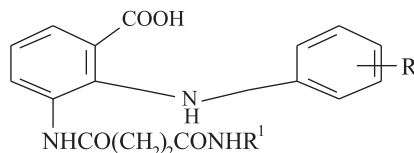
Сполука	R	R ¹	Протизапальна, n = 98		Аналгетична, n = 84		Діуретична, % у дозі 50 мг/кг, n = 56	Фунгістатична, МПК (мкг/мл)		LD ₅₀ , мг/кг (в/шлунково), n = 72
			доза, мг/кг	активність, %	доза, мг/кг	активність, %		Candida albicans	Microsporum canis	
I	2'-CH ₃	CH ₃	10 20	9,1 25,1	10 20	0 84	214	125	250	-
II	2'-CH ₃	(CH ₂) ₂ OH	10 20	0 15,1	10 20	0 25,4	178	125	500	-
III	4'-CH ₃	CH ₃	10 20	0 17,3	10 20	0 0	169	125	250	-
IV	4'-CH ₃	(CH ₂) ₂ OH	10 20	20,4 33,5	10 20	31,4 39,4	130	125	250	-
V	3',4'-(CH ₃) ₂	CH ₃	ED ₅₀ = 5,42 мг/кг		ED ₅₀ = 6,3 мг/кг		420	15,6	62,5	>7000
VI	3',4'-(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ OH	ED ₅₀ = 5,31 мг/кг		ED ₅₀ = 6,1 мг/кг		470	15,6	62,5	>7000
Диклофенак натрію			ED ₅₀ = 8 мг/кг		-	-	-	-	-	360
Гіпотіазид			-		-		212	-	-	320
Анальгін			-		ED ₅₀ = 55 мг/кг		-	-	-	1197

ної, кишкової та синьогнійної паличок у концентрації 31,2-250 мг/кг (табл. 2) та фунгістатичну дію в концентрації 15,6-500 мг/кг відносно *Candida albicans* і *Microsporum canis*. Найбільш значущим виявився антимікробний ефект стосовно золотистого стафілокока та кишкової палички, для пригнічення росту сінної та синьогнійної паличок необхідне значне підвищення у середовищі концентрації речовин — МПК від 125 до 250 мкг/мл (табл. 2). Жодна з субстанцій не досягла вираженості антимікробного ефекту етакридину лактату.

За результатами вивчення гострої токсичності найбільш перспективних сполук (шифри V та VI) при внутрішньошлунковому шляху введення визначені середньолетальні дози, за значенням яких обрані сполуки можна прирахувати до класу практично нетоксичних речовин (LD₅₀ > 7000 мг/кг) за загальноприйнятою класифікацією К.К.Сидорова (1973).

Таблиця 2

Антимікробна активність 3-сукциноілзаміщених N-фенілантранілових кислот



Сполука	Бактеріостатична активність, МПК (мкг/мл)			
	золотистий стафілокок	сінна паличка	кишкова паличка	синьогнійна паличка
I	62,5	250	125	250
II	31,2	125	125	250
III	62,5	250	125	250
IV	125	125	62,5	125
V	125	250	62,5	250
VI	125	250	62,5	250
Етакридину лактат	31,2	15,6	31,2	62,5

Слід відзначити, що введення до структури N-фенілантранілових кислот фрагменту бурштинової кислоти сприяє як зниженню гострої токсичності, так і підвищенню протизапальної, аналгетичної активності, що узгоджується з попередніми дослідженнями [8].

ВИСНОВКИ

1. Новосинтезовані 3-сукциноілзаміщені N-фенілантранілові кислоти виявляють протизапальну, аналгетичну, діуретичну, бактеріостатичну та протигрибкову активність.

2. Введення в структуру N-фенілантранілових кислот фраг-

менту бурштинової кислоти сприяє зниженню гострої токсичності та посиленню протизапального, аналгетичного, діуретичного ефектів.

3. Серед 3-сукциноїлзамі-

щених N-фенілантранілових кислот обрані дві найбільш перспективні сполуки (шифри V та VI), які за вираженістю відповідного фармакологічного ефекту значно перевищують

препарати порівняння (диклофенак натрію, анальгін, гіпотіазид) та характеризуються високим рівнем безпеки за значенням терапевтичного індексу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бурбелло А.Т., Шабров А.В. *Современные лекарственные средства. Клинико-фармакол. справ. практического врача.* — М.: ОЛМА-Медиа Групп, 2007. — 800 с.
2. Вікторів О.П., Дмітрієва Т.Ю., Бази́ка О.Є., Дзяк С.І. // *Укр. ревматол. журн.* — 2005. — №2 (20). — С. 3-7.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
4. Ісаєв С.Г., Зупанець І.А., Павлій О.І. // *Фармац. журн.* — 2001. — №2. — С. 53-57.
5. Ісаєв С.Г. // *Фізіологічно активні речовини.* — 1999. — №1 (27). — С. 38-40.
6. Ісаєв С.Г., Зупанець І.А., Павлій О.О., Брунь Л.В. // *Вісник фармації.* — 2001. — №3 (27). — С. 44-45.
7. Ісаєв С.Г., Близнюк О.А., Брунь Л.В. та ін. // *Фармакол. та лікарська токсикол.* — 2008. — №4 (5). — С. 61-64.
8. Ісаєв С.Г., Шульга І.С., Березнякова А.І. // *Фармац. журн.* — 1986. — №3. — С. 68-69.
9. Ісаєв С.Г., Павлій О.О., Брунь Л.В. та ін. // *Ліки.* — 2007. — №3/4. — С. 75-79.
10. Ісаєв С.Г., Сулейман М.М., Брунь Л.В. та ін. // *Фармац. часопис.* — 2010. — №1 (10). — С. 6-8.
11. Павлій О.О., Кобзар Н.П., Ісаєв С.Г. та ін. // *Фармац. журн.* — 2006. — №3. — С. 68-73.
12. Bijlsma J.W., Knahr K. // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 21, №1. — P. 59-76.
13. Borenstein D. // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2010. — №6. — P. 227-231.
14. Lassiani L., Pavan M.V., Berti F. et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* — 2009. — Vol. 17, №6. — P. 2336-2350.
15. Simons L.J., Caprathe B.W., Callahan M. et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* — 2009. — Vol. 19. — №3. — P. 654-657.

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

Надійшла до редакції 05.03.2012 р.

НЕФРОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ НА ТЛІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ У ЩУРІВ

Н.С.Чорна, Ю.Б.Лар'яновська, О.М.Горбань*, Т.К.Юдкевич, Д.М.Бабенко

Національний фармацевтичний університет

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика*

Ключові слова: густий екстракт з листя берези бородавчастої; діабетична нефропатія; функції нирок; морфологічні ураження нирок

Наведені дані вивчення впливу густого екстракту з листя берези бородавчастої в дозі 7 мг/кг та препарату порівняння "Канефрон® Н" в дозі 20 мг/кг на функціональну активність нирок та їх гістологічну будову за умов діабетичної нефропатії у щурів, яка розвивалася протягом трьох місяців на тлі експериментального цукрового діабету, викликаного алоксаном у дозі 200 мг/кг. У результаті розвитку тривалої патології, у щурів спостерігали порушення функцій нирок та початкові ознаки інтеркапілярного гломерулосклерозу. Густий екстракт з листя берези бородавчастої покращував функцію нирок, зменшуючи протеїнурію і глюкозурію, а також позитивно впливав на зменшення структурних пошкоджень нирок, значно перевершуючи за лікувальною активністю препарат порівняння "Канефрон® Н". Таким чином, густий екстракт з листя берези бородавчастої є перспективною речовиною для створення лікарського засобу, який буде застосовуватися в лікуванні діабетичної нефропатії.

У понад 40% пацієнтів, які хворіють на цукровий діабет (ЦД) впродовж 15 і більше років, розвивається діабетична нефропатія (ДН), яка є однією з причин тривалого порушення функції нирок і розвитку хронічної ниркової недостатності [1, 6]. Багато в чому є подібними порушення гемодинаміки судин нирок і системного кровообігу у пацієнтів з ЦД. Порушення ауторегуляції периферичного капілярного обміну відповідає мікроциркуляторному ураженню клубочкового апарату. Транскапілярний вихід альбуміну опосередковано відображає перехід альбуміну з плазми крові в нирки та інші тканини і розглядається як маркер пошкодження судин мікроциркуляторного русла [5, 9].

На думку низки діабетологів, розвиток ангіопатій, зокрема ДН при ЦД спричиняють на-

ступні фактори: генетичні дефекти судин, метаболічні порушення, гіпоксія тканин, порушення реологічних властивостей крові, надлишкова продукція контрінсулярних гормонів [4]. Клінічними ознаками ДН є формування систоло-діастолічної гіпертензії та ураження нефронів, що супроводжується мікроальбумінурією, яка за наявності некомпенсованої гіперглікемії та глюкозурії швидко переростає в протеїнурію [2].

При ураженні функціональних елементів нирки (нефронів) і зменшенні їх кількості механізми гомеостазу підтримують попередню швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), що має несприятливі наслідки для організму в подальшому. Зниження ШКФ призводить до стимуляції циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), яка синтезує простагландини для розширення аферентної ар-

теріоли. Крім того, підвищення активності ЦОГ-2 веде до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і, як наслідок, констрикції еферентної артеріоли. В підсумку відбувається підвищення системного кров'яного тиску і гідростатичного внутрішньоклубочкового тиску, що веде до ушкодження мезангію і ендотелію клубочка, місцевого накопичення тромбоцитів і макрофагів, вивільнення факторів росту. Клітини мезангію проліферують і виділяють міжклітинний матрикс. Відбувається гіпертрофія клубочків у відповідь на дію ангіотензину II і цитокінів. Згодом швидкість проліферації в клубочку знижується, і починають розвиватися процеси апоптозу [7, 11].

Найбільш характерною морфологічною ознакою ДН є потовщення базальної мембрани, а також зміни в мезангіумі. Розширення і ущільнення мезангію в міжкапілярній ділянці призводить до стискання капілярів, що разом з потовщенням ба-

Н.С.Чорна — молодший науковий співробітник Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

О.М.Горбань — канд. біол. наук, доцент кафедри організації економіки фармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика (м. Київ)

зальних мембран складає основу діабетичного дифузного гломерулосклерозу. Поступово в мезангіальному матриксі формуються вузликові утворення, що з часом може призвести до повної гіалінізації клубочків [12].

Для лікування ДН поряд із медикаментозним зниженням рівня глюкози використовують інгібітори ангіотензин-перетворюючого фермента (АПФ), протизапальні препарати, в тому числі інгібітори ЦОГ-2, різні антибіотики та ін. Дані методи лікування спрямовані на подолання цілого комплексу патологічних процесів у діабетичній нирці та, на жаль, вони не можуть гарантувати запобігання подальшому прогресуванню захворювання. У разі ж розвитку ДН необхідні діаліз крові та трансплантація, без яких дані ускладнення призводять до смерті [3, 10].

Таким чином, пошук нових препаратів для лікування хронічних уражень за умов ЦД та ДН зокрема є на теперішній час надзвичайно актуальним.

Мета даної роботи полягала у вивченні впливу густого екстракту з листя берези бородавчастої (ГЕЛББ) на розвиток ДН на тлі тривалого експериментального цукрового діабету (ЕЦД), викликаного підшкірним введенням алоксану.

Матеріали та методи

Густий екстракт берези бородавчастої с. 200109 вивчали в порівнянні з драже “Канефрон® Н” виробництва “Біонорика АГ” (Німеччина) с. 0000053306, який останнім часом все інтенсивніше застосовують у клініці при наявності ДН [8].

Експеримент проводили на білих безпородних щурах самцях масою 180-200 г, які були розділені на 4 групи. Перша група — негативний контроль (НК), друга група — позитивний контроль (ПК), третя група — тварини, яким на тлі патології внутрішньошлунково вводили ГЕЛББ

в дозі 7 мг/кг, доза отримана в попередніх скринінгових дослідженнях. Четверта група — тварини, яким на тлі патології внутрішньошлунково вводили драже “Канефрон® Н” в дозі 20 мг/кг. Доза драже “Канефрон® Н” для щурів розрахована з добової дози драже для людини за допомогою коефіцієнтів видової чутливості Ю.П.Риболовлева.

ЦД I типу викликали підшкірним введенням алоксану (Abhang organics, Індія) в дозі 200 мг/кг. Хворими на діабет вважали тих тварин, концентрація глюкози в крові яких становила ≥ 10 ммоль/л через тиждень розвитку захворювання, після чого починали внутрішньошлункове введення щурам суспензій дослідних речовин. Тривалість експерименту становила 3 місяці, після чого у тварин визначали діурез протягом 2 годин при 3% водному навантаженні. В сечі визначали концентрацію білка, креатиніну, сечовини, глюкози, іонів натрію, калію, кальцію та хлоридів. Виведення щурів з експерименту проводили методом декапітації під легким наркозом. В сироватці крові визначали концентрацію білка, глюкози, креатиніну, сечовини, іонів натрію, калію, кальцію та хлоридів. Розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за ендogenousним креатиніном і канальцеву реабсорбцію. Для гістологічних досліджень одну з нирок фіксували в 10% розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, заливали у целоїдин-парафін. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, ставили ШКР-реакцію. На зрізах у полі зору мікроскопу (окуляр 10, об'єктив 10) у 3-5 повтореннях проводили підрахунок кількості ниркових тілець з розподілом їх на звичайні, збільшені та зменшені за розміром з подальшим перерахуванням на 100 тілець. Розмір тілець та судинних клу-

бочків у їх складі (діаметр) вимірювали в умовних одиницях (у.о.) за допомогою окуляр-мікромметра. За звичайні ниркові тільця приймали тільця, діаметр яких не перевищував 10-13 у.о., а діаметр судинного клубочка — 7-10 у.о. У збільшених за розміром ниркових тільцях діаметр становив 14-18 і більше у.о., а судинного клубочка — 10-14 у.о. Відповідно у зменшених за розміром тільцях діаметр був від 9 та менше у.о., а судинного клубочка — від 6 у.о. і менше [1].

Отримані дані обробляли статистично з застосуванням комп'ютерної програми “Statistica 6.0” методами варіаційної статистики на рівні значущості 0,05 (вираховували середнє арифметичне та його стандартну похибку ($M \pm m$), або медіану та верхній і нижній квартилі Me (LQ ; UQ)). Для отримання статистичних висновків застосовували однофакторний дисперсійний аналіз або критерій Крускала-Уоліса для даних, які не підлягають нормальному закону розподілення. При виявленні відмінностей між експериментальними групами застосовували критерії Ньюмена-Кейлса для множинних порівнянь або критерій Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення

Через 3 місяці після введення алоксану в усіх експериментальних групах тварин маса тіла була вірогідно нижчою, в порівнянні з масою тварин НК, але під впливом ГЕЛББ і драже “Канефрон® Н” їх маса вірогідно підвищилася в порівнянні з групою тварин ПК (табл. 1).

В сироватці крові щурів на тлі введення алоксану спостерігали вірогідне в порівнянні з групою щурів НК зниження вмісту білка, кальцію і хлоридів, більш ніж дворазове збільшення вмісту сечовини та чотириразове збільшення глюкози, що вказує на значний мета-

Таблиця 1

Маса тіла та біохімічні показники сироватки крові щурів при ураженні нирок на тлі цукрового діабету, викликаного алоксаном, ($M \pm m$), $n = 31$

Показники	НК	ПК	ГЕЛББ, 7 мг/кг	Канефрон Н, 20 мг/кг
Маса, г	368,4±16,1	206,3±15,3*	267,8±14,8*/**	263,2±23,5*/**
Креатинін, мкмоль/л	57,2±2,5	61,2±2,9	59,6±2,2	62,7±2,7
Білок, г/л	74,6±1,2	67,1±1,8*	65,8±1,7*	65,1±2,3*
Сечовина, ммоль/л	4,02±0,35	9,88±1,75*	5,78±0,62**	7,93±0,94*
Глюкоза, ммоль/л	5,02±0,20	20,11±0,79*	16,11±1,26*/**	16,41±2,35*
Натрій, ммоль/л	121,4±5,3	115,6±3,5	105,3±5,3	103,1±3,4*
Калій, ммоль/л	4,10±0,16	3,69±0,112	3,46±0,13	3,76±0,24
Кальцій, ммоль/л	0,680±0,066	0,430±0,042*	0,309±0,063*	0,290±0,065*
Хлориди, ммоль/л	71,6±1,8	60,5±0,9*	66,5±1,4*/**	65,9±0,9**

Примітки:

1) * — відхилення показника вірогідне відносно показника групи НК, $p < 0,05$;

2) ** — відхилення показника вірогідне відносно показника групи ПК, $p < 0,05$.

болічний зсув (табл. 1). Концентрація креатиніну, натрію та калію залишилась на рівні групи тварин НК. Дія ГЕЛББ характеризувалася вірогідним зменшенням щодо групи тварин ПК в сироватці крові сечовини і глюкози, а також вірогідним збільшенням концентрації хлоридів. На концентрацію білка і кальцію ГЕЛББ позитивно не вплинув. Під впливом “Канефрон® Н” вірогідно високою щодо групи тварин НК залишалася концентрація сечовини та глюкози і низькою концентрація білка, натрію і кальцію. Позитивний вплив стосувався тільки підвищення концентрації хлоридів у сироватці крові.

Щодо функціонального стану нирок тварин групи ПК, то при 3% водному навантаженні спостерігали вірогідне збільшення діурезу і зменшення реабсорбції натрію, а також деяке збільшення ШКФ і зниження реабсорбції води щодо групи тварин НК. Під впливом ГЕЛББ не спостерігали вірогідного збільшення діурезу, але спостерігали вірогідне щодо групи тварин ПК збільшення реабсорбції натрію. Швидкість клубочкової фільтрації дещо вища, ніж у групі тварин НК та нижча, ніж у групі тварин ПК, реабсорбція води на рівні групи тварин НК. Описана динаміка показників ШКФ та реабсорбції води під впливом ГЕЛББ не носила ві-

рогідного характеру. Показники функцій нирок під впливом “Канефрон® Н” вірогідно не відрізнялися від показників у групах тварин як НК, так і ПК. Дані представлені в табл. 2.

Розвиток ДН у щурів на тлі ЕЦД характеризувався вірогідно вищою щодо групи тварин НК екскрецією білка на 71% (табл. 3). Під впливом ГЕЛББ екскреція білка вірогідно щодо групи тварин ПК зменшувалася на 39%, а під впливом “Канефрон® Н” була нижчою в порівнянні з групою тварин ПК, але не вірогідно. Вірогідні функціональні зсуви в роботі нирок групи тварин ПК характеризувалися глюкозурією, підвищеним виведенням сечови-

Таблиця 2

Функціональні показники стану нирок щурів на тлі цукрового діабету, викликаного алоксаном, $Me (LQ; UQ)$, $n = 31$

Показники	НК	ПК	ГЕЛББ, 7 мг/кг	Канефрон Н, 20 мг/кг
Діурез, мл/100 г/2 год	2,58 (2,28; 2,67)	3,15* (2,89; 3,91)	3,01 (2,24; 3,43)	2,86 (2,02; 3,15)
Реабсорбція натрію, %	99,9 (99,7; 99,9)	99,3* (98,9; 99,4)	99,7** (99,6; 99,9)	99,3 (99,0; 99,9)
ШКФ, мл/хв/100 г	0,34 (0,27; 0,47)	0,41 (0,37; 0,51)	0,39 (0,29; 0,51)	0,43 (0,30; 0,46)
Реабсорбція води, %	94,4 (92,0; 95,9)	93,6 (91,2; 94,6)	94,7 (93,4; 95,8)	94,1 (92,4; 94,4)

Примітки:

1) * — відхилення показника вірогідне відносно показника групи НК, $p < 0,05$;

2) ** — відхилення показника вірогідне відносно показника групи ПК, $p < 0,05$.

Таблиця 3

**Екскреторна функція нирок у щурів на тлі цукрового діабету,
викликаного алоксаном, $Me (LQ; UQ)$, $n = 31$**

Показники	НК	ПК	ГЕЛББ, 7 мг/кг	Канефрон Н, 20 мг/кг
Екскреція білка, мг/2 год/100г	0,087 (0,042; 0,099)	0,149* (0,113; 0,186)	0,091** (0,067; 0,105)	0,114 (0,069; 0,156)
Екскреція глюкози, мкмоль/2 год/100 г	0,1 (0,1; 0,2)	102,6* (93,8; 119,2)	66,9*/** (21,1; 97,4)	59,9*/** (16,0; 89,7)
Екскр. сечовини, мкмоль/2 год/100 г	84,3 (75,0; 95,3)	140,9* (124,6; 161,0)	122,0 (60,5; 148,2)	105,1** (80,2; 121,7)
Екскреція натрію, мкмоль/2год/100 г	8,06 (4,59; 16,9)	36,6* (29,6; 115,8)	12,3** (7,7; 26,0)	28,3 (5,2; 40,8)
Екскреція калію, мкмоль/2 год/100 г	37,1 (21,9; 53,3)	84,0* (72,8; 120,1)	30,7** (25,1; 35,4)	35,3** (21,1; 59,2)
Екскреція кальцію, мкмоль/2 год/100 г	4,28 (3,00; 7,37)	20,67* (11,33; 37,23)	7,17** (4,63; 8,93)	9,92 (6,22; 12,42)
Екскреція хлоридів, мкмоль/2 год/100 г	11,6 (6,7; 26,5)	56,0* (41,6; 97,3)	16,3** (11,3; 41,7)	18,2** (12,9; 53,8)

Примітки:

1) * — відхилення показника вірогідне відносно показника групи НК, $p < 0,05$;2) ** — відхилення показника вірогідне відносно показника групи ПК, $p < 0,05$.

ни, натрію в 4,5 рази, калію — в 2,3 рази, кальцію — в 4,8 рази та хлоридів — у 4,8 рази. Внутрішньошлункове введення щурам ГЕЛББ в дозі 7 мг/кг сприяло вірогідному зменшенню глюкозурії на 35%, зменшенню виведення іонів натрію в 3 рази, калію — в 2,7 рази, кальцію — в 2,9 рази та хлоридів — у 3,4 рази. Зменшення виведення сечовини не носило вірогідного характеру, що є позитивним фактом, так як концентрація сечовини в крові тварин з алоксановим діабетом завищена, значить нирки виводять сечовину з сечею (табл. 1). Під впливом драже “Канефрон® Н” вірогідно на 42% зменшувалась глюкозурія, вірогідно зменшувалось виве-

дення іонів калію в 2,4 рази і хлоридів в 3 рази щодо групи тварин ПК. Зменшення щодо групи тварин ПК виведення іонів натрію і кальцію не носило вірогідного характеру, але вірогідно зменшилося виведення сечовини, що призводило до накопичення даного метаболіту в сироватці крові. На відміну від ГЕЛББ, який позитивно вірогідно впливав майже на всі показники функції нирок, “Канефрон® Н” змінював вірогідно тільки 4 показники, що свідчить про більш виразний вплив на функцію нирок на даній моделі ГЕЛББ.

Вивчення мікроскопії нирок щурів НК показало, що вони мали типову будову кіркової та мозкової речовин.

Через 3 місяці після введення алоксану у нирках щурів групи ПК виявлені значні структурні зміни патологічного характеру. Найбільш наочно вони торкалися каналцевого апарату. Так, у клітинах більшості висхідних частин петель Генле та каналців проксимальних частин нефронів виявлено виразне відкладення глікогену. Частина нефронів, епітеліальні клітини яких містять глікоген, практично безбарвна. Відкладення глікогену виявлено не тільки у коротких петлях, що розміщуються у субкапсулярній та інтермедіарній зонах кіркової речовини (рис. 1), а і у довгих петлях, що опускаються у мозкову речовину. Базальні мембрани каналців місцями дещо

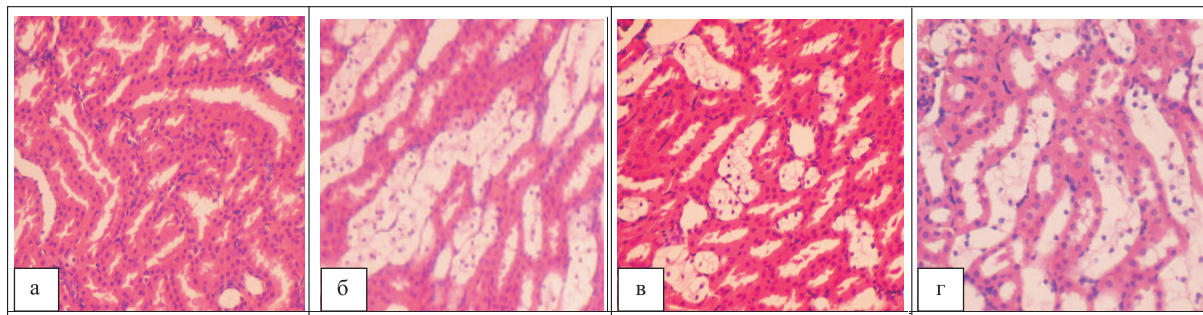


Рис. 1. Відкладення глікогену у епітеліальних клітинах висхідної частини коротких петель Генле (кіркова речовина): а — НК, б — ПК, в — ГЕЛББ, г — “Канефрон® Н”. Гематоксилін-еозин. $\times 250$.

Таблиця 4

Виразність патологічних змін ниркових тілець у щурів різних груп через 3 місяці після введення алоксану, $Me (LQ; UQ)$, $n = 20$

Ниркові тілця за розміром	НК	ПК	ГЕЛББ, 7 мг/кг	Канефрон Н, 20 мг/кг
Нормальні, %	62,3 (60,6; 83,4)	40,8* (26,6; 45,2)	60,0** (51,7; 61,1)	46,9* (41,0; 49,0)
Гіпертрофовані, %	22,3 (9,5; 26,4)	42,9* (38,7; 51,4)	30,6 (27,5; 32,5)	37,5* (36,7; 44,3)
Склерозовані, %	8,5 (7,1; 11,3)	17,7* (16,4; 22,9)	12,5** (11,5; 14,5)	15,6 (14,8; 17,4)

Примітки:

1) * — відхилення показника вірогідне відносно показника групи НК, $p < 0,05$;

2) ** — відхилення показника вірогідне відносно показника групи ПК, $p < 0,05$.

розпушені, нерівномірно потовщені. Виразність описаних вище патологічних змін канальцевого апарату у щурів у межах групи дещо коливалася, так у 63% тварин були виразні патологічні зміни канальцевого апарату, а в 37% — середні.

Стан ниркових тілець у щурів даної групи неоднорідний. Вони виразно коливалися за розміром. Частка нормальних за розміром ниркових тілець вірогідно зменшена у 1,5 рази (табл. 4). Зростала частка гіпертрофованих та зменшених за розміром тілець у 1,9 рази та 2,1 рази відповідно. Судинний клубочок доволі часто мав вигляд зморщених округлих чи овальних утворень, рисунок капілярних петель не простежувався, вони суцільно зафарбовувалися ШІК-позитивно (гіаліноз). Такий вигляд судинний клубочок мав не тільки у виразно зменшених за розміром тілцях, а і у деяких гіпертрофованих тілцях. Частина ниркових клубочків відносно зберігала рисунок капілярних пе-

тель, базальні мембрани капілярів нерівномірно потовщені, гіалінізація носила вузликочий характер. Деякі ниркові клубочки повністю заповнювали просвіт капсули, капілярні петлі не контурувалися, інтеркапілярна сполучна тканина (мезангіум) заповнена гомогенною ШІК-позитивною масою (рис. 2).

Довготривале лікувальне введення щурам ГЕЛББ сприяло покращенню морфологічної картини нирок. Позитивні зміни насамперед торкалися канальцевого апарату нефронів. У 50% тварин патологічні зміни у нирках характеризувалися як слабкі та дуже слабкі. Відкладення глікогену виявлено тільки у висхідних частинах коротких петель деяких нефронів (рис. 1). У проксимальних частинах канальців та у висхідній частині довгих петель всіх нефронів відкладення глікогену не простежено. У 37% щурів патологічні зміни канальцевого апарату були середнього ступеня тяжкості. І у цих тварин відкладення глікогену спо-

стерігали лише у висхідних частинах коротких петель нефронів. Лише у 13% тварин патологія канальців була виразною. Базальні мембрани канальців у нирках щурів з невиразною патологією без змін, зі збільшенням ознак патології, стан їх співпадав з ПК.

Стан ниркових тілець покращувався у більшості щурів. Збільшувалася частка тілець нормального розміру та стану порівняно з групою ПК в 1,5 рази. І хоча спостерігалися гіпертрофовані ниркові тілця, судинний клубочок в них частіше мав чіткий рисунок капілярної сітки, достатньо чіткі та тонкі базальні мембрани капілярів. Мезангіум теж в основному відповідав нормальному стану. Крім того помітні були ниркові тілця, клубочки яких мали різний ступінь гіалінізації. Кількість зменшених ниркових тілець була вірогідно нижчою щодо групи ПК (рис. 2, табл. 4).

Після лікування препаратом порівняння "Канефрон® Н" патологічні зміни у канальце-

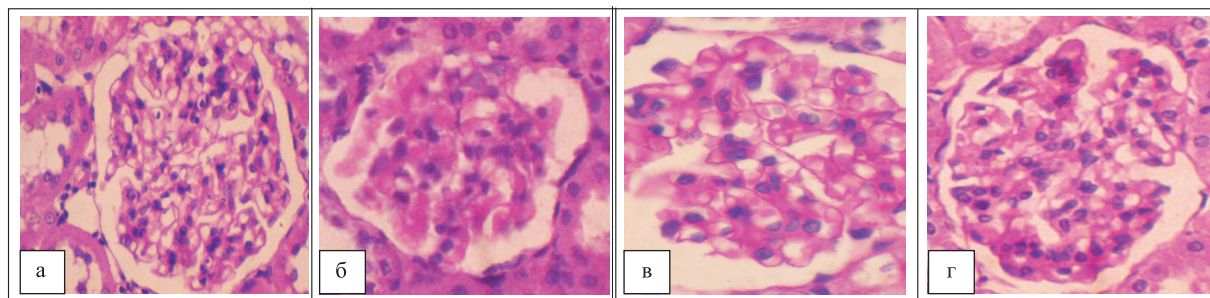


Рис. 2. Гіалінізація капілярних гломерулярних петель: а — НК, б — ПК, в — ГЕЛББ, г — "Канефрон® Н". ШІК-реакція. Імерсія.

вому апараті нирок в цілому по групі також зменшувалися, хоча виразність цих змін мала інший, ніж при лікуванні ГЕЛББ розподіл: виразні патологічні зміни відмічені у 42,8% щурів, ознаки середньої, слабкої та дуже слабкої патології спостерігали відповідно у 14,2%, 28,5% та 14,2% тварин. Задіяні в основному були каналіці висхідної частини коротких петель Генле (рис. 1). Базальні мембрани каналців кори візуально не змінені.

Розподіл ниркових тілець за розміром після введення "Канефрон® Н" здебільшого спів-

падав з таким у тварин групи ПК, хоча зменшених тілець з гіалінізованим судинним клубочком було дещо менше (табл. 4). Стан судинних клубочків за чіткістю рисунка капілярних петель, виразністю ознак гіалінізації, станом базальних мембран та мезангіуму був ближчим до такого після введення ГЕЛБ (рис. 2).

ВИСНОВКИ

1. Тривалий розвиток у щурів ЕЦД, викликаного алоксаном, призводив до метаболічних порушень, негативно впливав на функціональний стан нирок, призводив до глюкозурії

та протеїнурії. На морфологічному рівні спостерігали виразну глікогенову інфільтрацію епітелію каналців і початкові ознаки інтеркапілярного гломерулосклерозу.

2. Під впливом внутрішньошлункового введення ГЕЛББ спостерігали зменшення метаболічних порушень, покращення функцій нирок, значне зменшення глюкозурії та протеїнурії, а також покращення морфологічної структури нирок.

3. Досліджуваний ГЕЛББ за нефропротекторною дією значно перевершує препарат порівняння "Канефрон® Н".

ЛІТЕРАТУРА

1. Баринов Э.Ф., Григорян Х.В. // *Експериментальна і клінічна медицина*. — 2007. — №4. — С. 52-56.
2. Денисенко В.П. // *Укр. терапевт. журн.* — 2005. — №3. — С. 58-61.
3. Дрель В.Р., Сибірна Н.О. // *Біологічні студії*. — 2009. — Т. 3, №3. — С. 59-68.
4. Лактогуз И.К., Кучеренко О.Д., Сало В.И. // *Врачебная практика*. — 2001. — №3. — С. 76-80.
5. Перцева Н.О., Турлюн Т.С. // *Морфол.* — 2011. — Т. V, №2. — С. 5-18.
6. Чернухіна О.О., Посохова К.А., Дацко Т.В. // *Вісник морфол.* — 2010. — №3 (16). — С. 509-512.
7. Шишкин А.Н., Кирилюк Д.В. // *Нефрол.* — 2005. — Т. 9, №2. — С. 16-22.
8. Юрьев К.Л. // *Укр. мед. часопис*. — 2008. — Т. 66, №4. — С. 65-70.
9. Brownlee M. // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54. — P. 1615-1625.
10. Marshall S.M. // *Postgrad. Med. J.* — 2004. — Vol. 80. — P. 624-633.
11. Landau D., Israel E., Rivkis I. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — Vol. 18. — P. 694-702.
12. Stitt-Cavanagh E., MacLeod L., Kennedy C. // *Sci. World J.* — 2009. — Vol. 9. — P. 1127-1139.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-66.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.03.2012 р.

ДІАГНОСТИКА СМЕРТЕЛЬНИХ ОТРУЄНЬ МІАНСЕРИНОМ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

С.В.Баюрка, С.А.Карпушина

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: антидепресанти; міансерин; тонкошарова хроматографія; кольорові реакції; УФ-спектроскопія; екстракційна спектрофотометрія

Встановлено, що ізолювання міансерину з біологічного матеріалу підкисленим ацетонітрилом (згідно з методом Шведзінські І.) є більш придатним для мети судово-токсикологічного дослідження, ніж нейтральним ацетоном (згідно з методом Карташова В.А.) та хлороформом. Розрізняльна спроможність відносно міансерину названих методів становила, відповідно, $24,8 \pm 2,4\%$, $11,3 \pm 1,0\%$ та $17,7 \pm 1,5\%$. Виявлення міансерину, виділеного з біологічного матеріалу, проводили за допомогою тонкошарової хроматографії, кольорових реакцій, УФ-спектроскопії. Показана необхідність попередньої додаткової очистки отриманих витяжок від супутніх домішок, для чого використовували методи екстракції та тонко-шарової хроматографії. Кількісний вміст препарату в екстрактах встановлювали екстракційно-спектрофотометричним методом за реакцією утворення іонного асоціату з кислотним азобарвником метиловим оранжевим. Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 10 до 200 мкг міансерину в 14 мл кінцевого об'єму. Відносна помилка кількісного визначення не перевищувала 2,3%.

Міансерин(1,2,3,4,10,14b-гексагідро-2-метилдибензо-[с,f]-піразино-[1,2-а]азепіну гідрохлорид) — сучасний чотирициклічний антидепресант, який за механізмом фармакологічної дії є блокаторм серотонінових 5-HT₂ рецепторів та пресинаптичних α₂-адренорецепторів [7]. Препарат широко застосовується в медичній практиці для лікування ендогенних, психогенних та соматогенних депресій. Крім тимоаналептичної дії міансерин чинить також анксиолітичну дію, тому він використовується при лікуванні депресій, що супроводжуються тривогою [6, 7]. Міансерин є менш токсичним, ніж трициклічні антидепресанти та інгібітори МАО [10, 14], однак препарат неодноразово був причиною гострих та смертельних інток-

сикацій [10-12, 14]. Для встановлення причини отруєння важливе значення мають результати хіміко-токсикологічного дослідження біологічних об'єктів на вміст в них токсичної речовини.

У літературі містяться дані з методів хіміко-токсикологічного аналізу міансерину в плазмі та в крові за допомогою газорідинної [10, 13] та високо-ефективної рідинної хроматографії [10], сполучення рідинної хроматографії з мас-спектрометрією [15] і капілярного електрофорезу [9].

Автори наводять дані з ізолювання міансерину з біологічного матеріалу за допомогою загальноприйнятих у хіміко-токсикологічному аналізі методів з використанням як екстрагентів підкисленої води або підкисленого етано-

лу, які характеризуються високою розрізняльною спроможністю щодо виділення вказаного антидепресанта [4].

У зв'язку з цим певний інтерес по відношенню до міансерину представляють методи ізолювання лікарських речовин за допомогою амфіфільних розчинників — ацетонітрилу та ацетону та метод, заснований на елююванні токсичної речовини ліпофільним розчинником — хлороформом з наважки біологічного об'єкту, гомогенізованого за допомогою його розтирання з натрію сульфатом безводним. Ці методи впроваджено в практику хіміко-токсикологічного аналізу лікарських речовин різних фармакологічних груп [2, 8, 16].

Виявлення та кількісне визначення міансерину в отриманих екстрактах з біологічного матеріалу проводили за допомогою широко впроваджених у практику хіміко-ток-

сикологічного аналізу методів [3, 5, 11]: хімічного, тонкошарової хроматографії (ТШХ), УФ-спектроскопії, екстракційної спектрофотометрії у видимій області.

Матеріали та методи

До проб подрібненої печінки людини, яка загинула від травми (масою 20 г — при ізолюванні ацетонітрилом та по 5 г — при ізолюванні ацетоном і хлороформом), додавали водні розчини міансерину, що містили 2000 мкг препарату (при ізолюванні ацетонітрилом) та по 500 мкг міансерину (при ізолюванні ацетоном та хлороформом). Паралельно ставили досліди з біологічним матеріалом. Об'єкти залишали на добу при кімнатній температурі, а потім виділяли міансерин за наступними методами.

Методика ізолювання міансерину з печінки ацетонітрилом (за методом Сшедзінські І.). Наважку печінки, яка містила міансерин, заливали 100 мл ацетонітрилу, підкисленого 1 М розчином кислоти хлоридної до рН₂ (за універсальним індикатором) і настоювали протягом 30 хв при перемішуванні. Настоявання з підкисленим ацетонітрилом проводили двічі. Витяжки проціджували через марлю, об'єднували і поділяли на дві рівні частини. До половини витяжки додавали 0,5 М розчин натрію сульфату (1:2) і проводили однократну екстракцію діетиловим етером (50 мл). Етерну витяжку не досліджували, а ацетонітрильну витяжку доводили насиченим розчином натрію гідроксиду до рН 9-10 (за універсальним індикатором) і проводили екстракцію хлороформом двічі (100 та 50 мл). Хлороформну витяжку частково випаровували при кімнатній температурі, переносили до мірної колби об'ємом 50 мл та дово-

дили до позначки зазначеним органічним розчинником.

Ізолювання міансерину з печінки ацетоном (метод Карташова В.А.). Гомогенізовану наважку печінки, яка містила міансерин, переносили до пеніцилінового флакона об'ємом 20 мл, додавали 5 мл ацетону; суміш перемішували, закривали поліетиленовою пробкою та струшували на апараті для струшування рідин протягом 10 хв. Потім вміст флакону центрифугували впродовж 5 хв при 2500 об/хв, а надосадову рідину зливали через невеличкий ватний тампон у флакон об'ємом 50 мл. Операцію настоювання повторювали ще тричі. До об'єднаних ацетонових витяжок додавали 20 мл 0,5 М розчину кислоти хлоридної та екстрагували *n*-гексаном двічі по 10 мл кожного разу. Органічну фазу відокремлювали та відкидали. З водної фази проводили екстракцію діетиловим етером двічі по 10 мл кожного разу. Шар органічного розчинника відокремлювали, відкидали і у подальшому не досліджували. Кислу водну витяжку, що залишилась, підлугувували 10% розчином натрію гідроксиду до рН 10, додавали 5 г натрію хлориду та екстрагували міансерин хлороформом двічі по 10 мл кожного разу. Хлороформні витяжки об'єднували, фільтрували через паперовий фільтр, який вміщував 0,5 г безводного натрію сульфату, переносили в мірну колбу на 50 мл та доводили зазначеним розчинником до позначки.

Ізолювання міансерину з печінки хлороформом. Наважку печінки, яка містила міансерин, переносили в ступку, додавали потрібну кількість натрію сульфату безводного і розтирали до утворення однорідної сипкої маси. Отриманий об'єкт переносили до скляної колонки діаметром 20 мм, в нижню частину якої заздале-

гідь перед заповненням вміщували невеликий ватний тампон. Через відкритий кран колонку заповнювали хлороформом за допомогою гумової груші до утворення "дзеркала" над поверхнею об'єкта завтовшки до 2 см. Кран закривали і над колонкою встановлювали ділильну лійку з хлороформом (100 мл). Через колонку пропускали хлороформ зі швидкістю 60-80 крапель за хвилину. Елюати збирали у порцелянові чашки і випарювали на водяній бані при температурі не вище, ніж 40°C до видалення органічного розчинника.

Елюати, отримані наведеними вище методами, містили певну кількість супутніх домішок, які видаляли за допомогою додаткової екстракційної очистки.

За даними літератури [4] відомо, що з кислого середовища (рН 2) міансерин у найменшій мірі екстрагується діетиловим етером (ступінь одноразової екстракції складає близько 2%). Вказана речовина у найбільших кількостях екстрагується хлороформом з лужного середовища при рН 8-10, при цьому ступінь екстракції складає від 93 до 98%. Таким чином, для видалення співекстрактивних речовин з біологічного матеріалу найбільш придатним екстрагентом є діетиловий етер при рН 2. Для ізолювання міансерину з біологічного матеріалу його екстрагували хлороформом з лужного середовища при рН 8-10.

З метою видалення домішок хлороформні екстракти переносили до фарфорової чашки, випаровували їх на водяній бані при температурі не вище, ніж 40°C. Потім до сухого залишку у фарфоровій чашці додавали 20 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної, вміст чашки ретельно перемішували, переносили до ділильної лійки і

кислий розчин двічі (по 10 мл) збовтували з діетиловим етером, відкидаючи фазу органічного розчинника. Після цього кислий водний залишок підлужували 10% розчином натрію гідроксиду до рН 9 і тричі екстрагували міансерин хлороформом по 10 мл кожного разу. Хлороформні витяжки фільтрували через фільтр з 0,5 г безводного натрію сульфату у мірну колбу об'ємом 50 мл і доводили до позначки хлороформом.

Після цього проводили ідентифікацію та кількісне визначення міансерину в отриманих екстрактах.

Виявлення міансерину в екстрактах методом ТШХ проводили з використанням скляних хроматографічних пластинок Sorbfil (силікагель ПТСХ-П-А, фракція 5-17 мкм, розмір 10x10 см) та Merck (Silica gel 60 F254, розмір 10x20 см). Від 5 до 20 мл хлороформної витяжки 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" міансерину (5 мкг у пробі). У третю точку наносили 5 мл випареної витяжки, одержаної у "холостому" досліді. Хроматограми розвивали послідовно з використанням двох систем рухомих розчинників: хлороформ і метанол — амонію гідроксид 25% розчин (100:1,5). Після цього пластинки висувували на повітрі і проявляли за допомогою реактиву Драгендорфа у модифікації за Мунье (жовтогарячий колір плям міансерину на жовтому фоні; чутливість виявлення міансерину складала 1,0 мкг препарату у пробі). Плями міансерину, виділеного з печінки, та міансерину — стандарту за величинами R_f співпадали та складали у системі рухомих розчинників метанол — амонію гідроксиду 25% роз-

чин (100:1,5) $0,71 \pm 0,02$ (для пластинок Сорбфіл), $0,56 \pm 0,02$ (для пластинок Merck). Витяжки з "холостих" дослідів не давали плям з вказаними значеннями R_f .

Підтвердження присутності міансерину в екстрактах проводили також УФ-спектроскопічним методом. Для цього елюювали міансерин з непроявленої смуги хроматограми на рівні, що відповідав місцю знаходження плями "свідка" міансерину, 0,1 М розчином кислоти хлоридної: УФ-спектр одержаного розчину був аналогічним спектру розчину стандарту міансерину в 0,1 М розчині кислоти хлоридної та мав смуги поглинання при $\lambda_{\max} = 221 \pm 2$ нм та 278 ± 2 нм.

При виявленні міансерину у витяжках за допомогою кольорових реакцій використовували кислоти: сульфатну концентровану (спостерігали фіолетове забарвлення, чутливість — 10 мкг препарату в пробі) та нітратну концентровану (спостерігали фіолетове забарвлення, чутливість — 1,0 мкг препарату в пробі), реактиви Лібермана (фіолетове забарвлення, чутливість — 2 мкг в пробі), Манделіна (фіолетове забарвлення, чутливість — 0,5 мкг препарату в пробі), Фреде (фіолетове забарвлення, чутливість — 1,0 мкг в пробі). Паралельно проводили контрольні досліді зі стандартним розчином міансерину в хлороформі (5 мкг/мл) та витяжкою з "холостого" досліді.

Для кількісного визначення міансерину в витяжках екстракційно-спектрофотометричним методом у видимій області з метиловим оранжевим використовували рівняння залежності оптичної густини від концентрації: $A = 0,0057 \cdot C + 0,018$ ($r = 0,9997$; $S^2 = 4 \cdot 10^{-4}$) [1].

Оптичну густину розчинів, забарвлених у червоний колір, вимірювали за допомогою УФ-спектрофотометра СФ-46

(світлофільтр з $\lambda_{\max} = 540 \pm 2$ нм; кювета з товщиною шару рідини 10 мм). Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 10 до 200 мкг міансерину в 14 мл кінцевого об'єму. Відносна помилка кількісного визначення не перевищувала 2,3%.

Результати та їх обговорення

При ізолюванні міансерину з біологічного матеріалу підкисленим ацетонітрилом за методом Шведінські І, нейтральним ацетоном за методом Карташова В.А. та хлороформом було встановлено, що отримані біологічні екстракти містили деяку кількість домішок. Так, результати вимірювань показників оптичної густини, отримані екстракційно-спектрофотометричним методом з метиловим оранжевим для екстрактів з "холостих" дослідів за наведеними вище методами ізолювання, становили, відповідно, 0,036-0,068, 0,095-0,122 та 0,25-0,30.

Для видалення супутніх домішок проводили додаткове екстракційне очищення витяжок за методикою, наведеною вище. Але у випадку, коли екстракти з біологічного матеріалу вміщували значну кількість співекстрактивних речовин, вони заважали процесу хроматографування (розтягнуті плями міансерину разом з співекстрактивними речовинами навіть після додаткового екстракційного очищення). У зв'язку з цим ми проводили додаткову хроматографічну очистку отриманих витяжок. Для цього хроматографічну пластинку з нанесеними екстрактами з біологічного матеріалу двічі вміщували в хроматографічну камеру з хлороформом (фронт розчинника 8 см).

Попередніми дослідями з витяжками з "холостих" проб біологічного матеріалу, а та-

Таблиця

Результати екстракційно-спектрофотометричного визначення міансерину, виділеного з печінки підкисленим ацетонітрилом (метод Сшедзінські І.), нейтральним ацетоном (метод Карташова В.А.) та хлороформом

Метод ізолювання	Додано міансерину, мкг (до <i>m</i> г печінки)	Виділено міансерину		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
Підкисленим ацетонітрилом (метод Сшедзінські І.)	2000 (<i>m</i> =20)	464,0	23,2	$\bar{X} = 24,8$ $S = 1,92$ $S_{\bar{X}} = 0,86$ $\Delta\bar{X} = 2,4$ $\varepsilon = 9,6$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 24,8 \pm 2,4$
		546,0	27,3	
		502,0	25,1	
		452,0	22,6	
		516,0	25,8	
Нейтральним ацетоном (метод Карташова В.А.)	500 (<i>m</i> =5)	53,0	10,6	$\bar{X} = 11,3$ $S = 0,81$ $S_{\bar{X}} = 0,36$ $\Delta\bar{X} = 1,0$ $\varepsilon = 8,8$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 11,3 \pm 1,0$
		51,5	10,3	
		60,5	12,1	
		57,5	11,5	
		60,0	12,0	
Хлороформом	500 (<i>m</i> =5)	81,0	16,2	$\bar{X} = 17,7$ $S = 1,24$ $S_{\bar{X}} = 0,55$ $\Delta\bar{X} = 1,5$ $\varepsilon = 8,6$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 17,7 \pm 1,5$
		91,0	18,2	
		97,5	19,5	
		85,0	17,0	
		89,0	17,8	

кож зі стандартним розчином міансерину, нанесеним на хроматографічну пластинку, було встановлено, що співекстрактивні речовини при цьому мігрували до фінішу, а плями міансерину в деякій мірі мігрували з лінії старту (R_f 0,08-0,17 для наведених вище хроматографічних пластинок). Плями співекстрактивних речовин і міансерину проявлялися за допомогою реактиву Драгендорфа в модифікації Муньє. Хроматографічні пластинки з очищеними таким чином пробами міансерину з біологічного матеріалу далі використовували для виявлення

препарату за методом ТШХ та після елюювання міансерину з хроматографічної пластинки за УФ-спектрами.

Додаткового екстракційного очищення було достатньо для проведення кольорових реакцій та екстракційно-спектрофотометричного визначення міансерину в екстрактах, яке проводили на фоні холодних дослідів. Їх оптична густина після додаткового екстракційного очищення не перевищувала 0,015-0,035 в області спектра, що відповідала максимуму світлопоглинання забарвлених розчинів іонних асоціатів міансерину з метиловим оранжевим.

Результати кількісного визначення міансерину, виділеного з печінки методами Сшедзінські І., Карташова В.А. та за допомогою хлороформу, наведені в таблиці.

Як видно з таблиці, за допомогою запропонованих методик з печінки можна виділити $24,8 \pm 2,4\%$, $11,3 \pm 1,0\%$ та $17,7 \pm 1,5\%$ міансерину, відповідно. Таким чином, підкислений ацетонітрил є більш ефективним екстрагентом міансерину з біологічного матеріалу (за методом Сшедзінські І.), ніж ацетон та хлороформ.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що ізолювання міансерину з біологічного матеріалу підкисленим ацетонітрилом (за методом Сшедзінські І.) є більш придатним для судово-токсикологічного дослідження, ніж нейтральним ацетоном (згідно з методом Карташова В.А.) та хлороформом. Розрізняльна спроможність відносно міансерину названих методів ізолювання становила, відповідно, $24,8 \pm 2,4\%$, $11,3 \pm 1,0\%$ та $17,7 \pm 1,5\%$ міансерину.

2. Показана можливість використання методу тонкошарової хроматографії, кольорових реакцій, УФ-спектроскопії для виявлення міансерину, виділеного з біологічного матеріалу, після попередньої додаткової очистки витяжок від супутніх домішок за допомогою методів екстракції та ТШХ. Отримані результати можуть бути використані для судово-токсикологічних досліджень біологічного матеріалу при смертельних отруєннях міансерином.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баюрка С.В., Бондар В.С., Болотов В.В. та ін. // Вісник фармації. — 2010. — №4 (64). — С. 33-37.
2. Болотов В.В., Клименко Л.Ю. // Вісник фармації. — 2006. — №3 (47). — С. 26-30.
3. Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 400 с.
4. Гончарук Н.В. Хіміко-токсикологічне дослідження міансерину та тіанептину: Дис. ... канд. фарм. наук. — Львів, 2009. — С. 108-109.

5. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія. — К.: Вища шк., 1995. — 423 с.
6. Крылов В.И. // ФАРМиндекс-Практик. — 2003. — Вып. 5. — С. 22-32.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд. — М.: ООО "Изд-во Новая Волна", 2006. — С. 108-109.
8. Чернова Л.В., Карташов В.А. // СМЭ. — 1989. — №2. — С. 56-57.
9. Bjorhovde A., Halvorsen G.T., Rasmussen K.E. et al. // *Anal. chim. acta.* — 2003. — Vol. 491, №2. — P. 155-161.
10. *Clark's analysis of Drugs and Poisons: Third edition [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.
11. Druid H., Holmgren P. // *J. For. Sci.* — 1997. — №42. — P. 79-87.
12. Jonsson A., Holmgren P., Ahlner J. // *Forens. Sci. Int.* — 2004. — Vol. 143. — P. 53-59.
13. Namera A., Watanabe T., Yashiki et al. // *J. Anal. Tox.* — 1998. — №22. — P. 396-400.
14. Randall C.B. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man.* — California, Foster City: Chemical Toxicological Institute, 2000. — P. 488-489.
15. Shinozuka T., Terada M., Tanaka E. // *Forens. Sci. Int.* — 2006. — Vol. 162. — P. 108-112.
16. Szrzedzinski I. // *Arch. Med. Sad. Krymin.* — 1978. — Vol. 28. — P. 199.

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

Надійшла до редакції 25.06.2011 р.

UDC 616.12-008.46-085.22-07

THE INFLUENCE OF THE BASE PHARMACOTHERAPY AND COMBINATIONS OF METABOLIC DRUGS ON QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH INSULIN RESISTANCE

O.M.Nalyotova, T.D.Bakhteeva

25-30% of adult population in the economically developed countries, including Ukraine, have arterial hypertension (AH). During the last 10-15 years there is high interest to metabolic disorders in arterial hypertension. By estimations of most experts, a leading factor in forming the symptoms of the metabolic syndrome is insulin resistance (IR). In development of AH in insulin resistance the complex influence of hyperinsulinemia and concomitant metabolic disorders play the leading part. That is why the search of etiological factors and links of pathogenesis of AH is extremely actual since it can promote in determination of new ways of its effective pharmacotherapy. The article presents the own information about the changes of the life quality indexes of patients with arterial hypertension associated with insulin resistance when taking metabolic drugs (rosiglitazone, metformin and thyotriazolin) included in standard pharmacotherapy (candesartan + perindopril).

УДК 616.12-008.46-085.22-07

ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БАЗОВОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ И КОМБИНАЦИЙ МЕТАБОЛИТОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Е.Н.Налетова, Т.Д.Бахтеева

Артериальная гипертензия (АГ) выявляется у 25-30% взрослого населения экономически развитых стран, включая Украину. В последние 10-15 лет наблюдается повышенный интерес к метаболическим нарушениям при АГ. По оценкам большинства экспертов, ведущим фактором в формировании симптомокомплекса метаболического синдрома является инсулинорезистентность (ИР). В развитии АГ при ИР ведущую роль играет комплексное влияние гиперинсулиемии и сопутствующих метаболических нарушений. Это делает поиск этиологических факторов и звеньев патогенеза АГ чрезвычайно актуальным, поскольку может способствовать определению новых путей ее эффективной фармакотерапии. В статье представлены собственные данные об изменении показателей качества жизни у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с ИР, при применении метаболитотропных лекарственных средств (розиглитазон, метформин и тиротриазолин), которые были включены в стандартную антигипертензивную фармакотерапию (периндоприл + кандесартан).

UDC 616-039.31-053-084-085

APPROACHES FOR TREATMENT OF FEBRILE SEIZURES WITH DIFFERENT COURSE

L.M.Tantsura

The study of 315 patients (175 boys, 140 girls) with febrile seizures (FS) has been performed. They were classified into three groups. The main group consisted of 175 patients of the age from 1 to 5 years old. They underwent multiple examinations for 3-5 years. Two groups of comparison contained children at the age of 8-16 years old who had febrile seizures in their anamnesis. The 1st group consisted of 70 children (40 boys, 30 girls) with typical epileptic seizures and the 2nd one consisted of 70 seizure-free patients (36 boys, 34 girls). These observations could be considered as evidence of the need for prolonged anti-epileptic treatment. When two and more unfavourable factors are present, the prolonged treatment with anti-epileptic drugs is recommended. The choice of an anti-epileptic drug depends on the character of a febrile seizure (generalized or focal). With the help of such approach suggested for treatment we managed to get over resistance and improve the results of treating children with febrile seizures.

УДК 616-039.31-053-084-085

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАЗНЫХ ПО ТЕЧЕНИЮ ФЕБРИЛЬНЫХ СУДОРОГ

Л.Н.Танцура

Было проведено исследование 315 пациентов (мальчиков — 175; девочек — 140) с фебрильными судорогами (ФС), которые составили три группы. В основную группу вошли 175 детей в возрасте 1-5 лет, которые находились под наблюдением на протяжении 3-5 лет, проходили многократные исследования. В группы сравнения вошли дети в возрасте от 8 до 16 лет, в анамнезе которых были ФС, однако на момент исследования они полностью исчезли (первая группа сравнения) либо трансформировались в эпилептические припадки (вторая группа сравнения), по 70 детей в каждой группе. Выделены признаки, свидетельствующие о трансформации ФС в эпилептические припадки. При наличии более 2-х неблагоприятных признаков показано долговременное лечение с помощью антиэпилептических препаратов. Выбор антиэпилептического препарата зависит от характера фебрильного приступа (генерализованный или фокальный). С помощью такого подхода к лечению удалось преодолеть резистентность и улучшить результаты лечения детей с ФС.

UDC 616.12 — 008.331.1 — 085 :612.015.32SAFETY OF THE COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH HYPERTENSION ON THE BACKGROUND OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDER
O.M.Bilovol, V.V.Shkolnik, A.O.Andreeva

The combination of arterial hypertension (AH) with diabetes mellitus (DM) is a rather urgent health problem. Typically, such patients have overweight and disorder of lipid and carbohydrate metabolism, endothelial dysfunction. The central obesity can stimulate the development of hyperglycemia, hyperinsulinemia and insulin resistance. In addition, an independent marker of a cardiovascular risk in hypertensive patients is microalbuminuria (MAU), which reflects endothelial dysfunction. The aim of the study was the development of effective pharmacological treatment approaches for hypertensive patients with diabetes mellitus of type 2. The levels of MAU, carbohydrate metabolism, blood lipids, daily blood pressure monitoring data before and after treatment with a combination of antihypertensive medicines in patients with hypertension on the background of diabetes mellitus of type 2 have been studied. It is important for optimizing the treatment schemes, for reducing a cardiovascular risk and the safety of the medicines prescribed.

UDC 661.12:658.562:615.07SUBSTANTIATION AND DEVELOPMENT OF THE LINEAR MODEL OF OBSERVATIONS IN CLINICAL TRIALS
V.Ye.Dobrova, I.A.Zupanets

The paper presents the concept of scientific analysis of clinical trials, in which two systems of indexes: the factors of influence and feedback trials have been created, as well as their classification has been performed. The general linear mathematical model of planning of clinical trials and evaluation of its baseline indexes have been substantiated. For assessment of the impact of new drugs for various designs of clinical trials the models of analysis of the impact of medical factors within the group and between groups of patients have been developed. Further clinical verification and interpretation of these models allow to predict the at results of possible drug effects on different groups of indicators of the patients' state the beginning of the test and prevent the occurrence of inaccurate estimates of the clinical trials.

УДК 616.12 — 008.331.1 — 085 :612.015.32БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА
А.Н.Беловол, В.В.Школьник, А.А.Андреева

Сочетание артериальной гипертензии (АГ) с сахарным диабетом (СД) является достаточно актуальной проблемой здравоохранения. Как правило, такие пациенты имеют избыточный вес и нарушение липидного и углеводного обменов, дисфункцию эндотелия. Центральное ожирение может стимулировать развитие гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Кроме того, независимым маркером кардиоваскулярного риска у больных АГ является микроальбуминурия (МАУ), которые отражают эндотелиальную дисфункцию. Целью исследования стала разработка эффективных медикаментозных подходов лечения больных гипертонической болезнью с СД 2 типа. Изучены уровни МАУ, углеводного обмена, липидов крови, данные суточного мониторирования АД до и после лечения комбинацией антигипертензивных препаратов у больных гипертонической болезнью на фоне сахарного диабета 2 типа, что является актуальным для оптимизации лечебных схем по снижению кардиоваскулярного риска и служит обоснованием безопасности их назначения.

УДК 661.12:658.562:615.07ОБОСНОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА ЛИНЕЙНОЙ МОДЕЛИ НАБЛЮДЕНИЙ ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ
В.Е.Доброва, И.А.Зупанец

В работе предложена концепция научного анализа клинических испытаний (КИ), в рамках которой созданы две системы показателей: факторы влияния и отклики КИ, а также проведена их классификация. Обоснована общая линейная математическая модель планирования КИ и оценки его базовых показателей. Для оценки влияния нового ЛС для различных дизайнов КИ разработаны модели анализа влияния лечебного фактора внутри группы и между группами пациентов. Дальнейшая клиническая верификация и интерпретация этих моделей позволит прогнозировать в начале испытания возможные результаты воздействия ЛС на различные группы показателей состояния пациентов и предотвращать появление недостоверных оценок КИ.

UDC 615.1:338.5

RESEARCH OF THE INTERNATIONAL EXPERIENCE OF IMPLEMENTATION OF THE TECHNOLOGY ASSESSMENT IN PUBLIC HEALTH AND PHARMACY

A.S.Nemchenko, K.L.Kosyachenko

The research results of the international experience in implementation of the technology assessment (TA) system in health care and pharmacy are given in the article. Six historical periods of formation of TA systems in foreign countries have been identified. It has been determined that at the present stage the development of national programmes for TA is a priority of national policies in health care. The order of TA in Europe, including four stages – preparatory, technological, productive and post-assessment – has been determined, as well as the content of the stages of TA has been formulated. Common approaches to the implementation of TA by European countries have been analyzed and their levels of implementation, funding sources, the main activities of these systems have been identified. It has been found as a result of the analysis that the methods of conducting the evaluation have the most significant differences in the TA systems. These differences are observed at the levels of social political decisions, criteria and methods determining the technology status, terms of conducting the assessment.

УДК 615.1:338.5

ИССЛЕДОВАНИЯ МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА ВНЕДРЕНИЯ ОЦЕНКИ ТЕХНОЛОГИЙ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ И ФАРМАЦИИ

А.С.Немченко, К.Л.Косяченко

Приведены результаты исследования международного опыта внедрения системы оценки технологий в здравоохранении и фармации (ОТЗ). Определены шесть исторических периодов формирования систем ОТЗ в странах зарубежья и определено, что на современном этапе формирование национальных программ по ОТЗ является приоритетной задачей государственной политики стран в сфере здравоохранения. Определен порядок проведения ОТЗ в странах Европы, включающий четыре этапа — подготовительный, технологический, результативный и постоценочный, а также сформулирована содержательная часть этапов ОТЗ. Проанализированы общие подходы к внедрению ОТЗ странами Европы и определены уровни их внедрения, источники финансирования, основные направления деятельности указанных систем. По результатам анализа установлено, что наиболее существенные отличия в системах ОТЗ имеют методики проведения оценки. Данные отличия наблюдаются в уровнях принятия социально-политических решений, в критериях и методах определения статуса технологий, сроках проведения оценки.

UDC 615.017:616.079; 615. 2/.3.001.37

THE EXPERIMENTAL STUDY OF THE HYPOURICEMIC ACTIVITY OF COMMON BURDOCK THICK EXTRACTS

Mohamad Mahmud Assaf, K.G.Shchokina, S.M.Drogovoz

It is known that the high content of uric acid in the blood is not only a cause of gout and gouty arthritis, one of the most common joint disease, but a contributing factor of the metabolic syndrome, a risk factor for acute renal failure and chronic hypertension, stroke, insulin resistance, etc. The article shows the results of the experimental study of the hypouricemic effect of thick extracts of common burdock roots and leaves on the model of the oxonate-inducing hyperuricemia in rats. It has been proven that the common burdock roots extract (25 mg/kg) has the hypouricemic effect, which is not inferior to allopurinol in the dose 10 mg/kg by its intensity. In contrast to allopurinol common burdock roots extract has the uricosuric effect too. the common burdock leaves extract in the dose of 25 mg/kg tends to the hypouricemic and uricosuric action. The thick extracts of common burdock roots and leaves have the diuretic effect, in its mechanism of action the increase in rate of glomerular filtration takes part.

УДК 615.017:616.079; 615. 2/.3.001.37

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ГИПОУРИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГУСТЫХ ЭКСТРАКТОВ ЛОПУХА БОЛЬШОГО

Мохамад Махмуд Ассаф, Е.Г.Щекина, С.М.Дроговоз

Известно, что повышенное содержание мочевой кислоты в крови не только является причиной подагры и подагрического артрита, одних из самых распространенных заболеваний суставов, но является составляющим фактором метаболического синдрома, фактором риска развития острой и хронической почечной недостаточности, артериальной гипертензии, нарушений мозгового кровообращения, инсулинорезистентности и др. Приведены результаты экспериментального исследования гипоурикемического действия густых экстрактов корня и листьев лопуха большого на модели оксонат-индуцированной гиперурикемии у крыс. Доказано, что густой экстракт корня лопуха в дозе 25 мг/кг проявляет гипоурикемическое действие, по выраженности которого не уступает аллопуринолу в дозе 10 мг/кг. В отличие от аллопуринола экстракт корня лопуха обладает также урикозурическим действием. Экстракт листьев лопуха большого в дозе 25 мг/кг проявляет тенденцию к гипоурикемическому и урикозурическому действию.

UDC 615.28:615.454.1

THE STUDY OF TOXICOLOGICAL PROPERTIES OF KETOCONAZOL, BIFONAZOL, KLOTTRIMAZOL GELS

L.V.Yakovleva, N.S.Chorna, N.P.Polovko

One of the basic stages of drug introduction is determination of their toxicity, including the indexes of acute toxicity in accordance with the requirements of the State Pharmacological centre of the Ukrainian Ministry of Public Health. That is why the purpose of the work was to determine the indexes of acute toxicity of clotrimazol, ketokonazol and bifonazol gels. As a result of the research LD_{50} of the experimental gels has been found to be out of the toxicity limits of class V ($LD_{50} > 2810$ mg/kg), and it allows to refer them to the class of practically non-toxic substances (class V of toxicity). During the experimental work no differences between the antimycotic gels developed and reference medicines were found. It allows to consider these medicines and reference standards to be equivalent according to the toxicity index with their single application on the skin of rats. According to the indexes of acute toxicity the gels of clotrimazol, ketokonazol and bifonazol developed containing carbomer and hydrophilic non-aqueous solvents: ethanol, glycerin, propylene glycol and PEO-400 in their base correspond to the toxicity level of the reference medicines such as 1% cream "Clotrimazol" (Glaxosmitkline Pharmaceuticals S.a, Poland), 2% cream "Nizoral" (Janssen Pharm., Belgium), 1% cream "Bifunal" (Actavis-Balkanfarma-Razgrad, Bulgaria), and it allows to recommend these gels for further research with the purpose of their introduction into practical medicine as antifungal agents.

УДК 615.28:615.454.1

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕЛЕЙ КЛОТРИМАЗОЛА, КЕТОКОНАЗОЛА И БИФОНАЗОЛА

Л.В.Яковлева, Н.С.Чорна, Н.П.Половко

Одним из основных этапов внедрения лекарственных средств является определение их токсичности, в том числе в соответствии с требованиями Государственного фармакологического центра МЗ Украины, показателей острой токсичности. Поэтому целью работы было определение показателей острой токсичности гелей клотримазола, кетоконазола и бифоназола. В результате исследований установлено, что LD_{50} опытных гелей лежит вне пределов IV класса токсичности ($LD_{50} > 2810$ мг/кг), что позволяет отнести их к классу практически нетоксичных веществ (V класс токсичности). В ходе экспериментальной работы не обнаружено никаких отличий между разработанными антимикотическими гелями и препаратами сравнения, что позволяет считать препараты и референтные образцы эквивалентными по показателю токсичности при однократовом нанесении крысам на кожу. По показателям острой токсичности разработанные гели клотримазола, кетоконазола и бифоназола, основа которых содержит карбомер и гидрофильные неводные растворители: этанол, глицерин, пропиленгликоль и ПЭО-400, отвечают уровню токсичности референтных препаратов крема "Клотримазол" 1% производства (Glaxosmitkline Pharmaceuticals S.a, Польша), крема "Низорал" 2% производства (Janssen Pharm., Бельгия), крема "Бифунал" 1% производства (Actavis-Балканфарма-Разград АО, Болгария), что позволяет рекомендовать гели для последующих исследований с целью их внедрения в практическую медицину как противогрибковых средств.

UDC 616-005.4: 615.217.34:547.756

COMPARISON OF CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF SPIROCICLIC OXINDOLIC DERIVATIVE AND MEXIDOL IN RATS WITH THE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION MODEL

N.A.Tsubanova, S.Yu.Shtrygol, O.A.Khodakivsky

The cardioprotective activity of a new compound has been studied on the myocardial infarction (MI) model by the method of diathermy coagulation of the coronary artery marginal branch. The study was conducted on male outbred albino rats with the weight of 200-220 g. Compound 77 was introduced in the effective dose of 5 mg/kg, the reference medicine (Mexidol by Pharmasoft, Russia) was injected in the dose of 100 mg/kg. It has been established that spirocyclic oxindolic derivative in the dose of 5 mg/kg reveals the cardioprotective effect at the mexidol level in the dose of 100 mg/kg. The integral cardioprotective effect of the compound studied on the diathermocoagulation model of acute cardiac ischemia is characterized by significant decrease of the lethality index during the critical period of the experiment (the 12 hour of developing MI). Compound 77 and Mexidol reliably reduce the mortality rate in rats by 40%. It has been established that according to the ECG data the spirocyclic oxindolic derivative reveals the same protective effect on the heart as mexidol.

УДК 616-005.4: 615.217.34:547.756

СРАВНЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ СПИРОЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО ОКСИНДОЛА И МЕКСИДОЛА У КРЫС С МОДЕЛЬЮ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Н.А.Цубанова, С.Ю.Штрыголь, А.А.Ходаковский

Кардиопротекторную активность нового соединения изучали на модели инфаркта миокарда по методике Гуминского путем диатермокоагуляции маргинальной ветви коронарной артерии. Исследования проводили на белых нелинейных крысах-самцах массой 200-220 г. Соединение 77 вводили в дозе 5 мг/кг, мексидол — в дозе 100 мг/кг. Установлено, что спироциклическое производное оксиндола в дозе 5 мг/кг проявляет выраженный кардиопротекторный эффект на уровне мексидола в дозе 100 мг/кг. Интегральное кардиопротекторное действие изучаемого соединения при диатермокоагуляционной модели острой коронарной ишемии характеризуется значительным снижением показателя летальности в критический период эксперимента (12 час развития инфаркта миокарда). Соединение 77 и мексидол достоверно уменьшают показатель летальности до 40%. Установлено, что по данным ЭКГ спироциклическое производное оксиндола проявляет защитное действие на сердце так же как и мексидол.

UDC 616.-006.55:582.998.2

THE EXPERIMENTAL STUDY OF THE ANTIPROLIFERATIVE AND ANTIOXIDANT EFFECT OF THE BURDOCK MEDICINES ON THE MODEL OF COTTON GRANULOMA IN RATS

N.Ye.Karakovska, K.G.Shchokina, S.M.Drogovoz

The problem of the rational therapy of chronic prostatitis and prostatic hyperplasia is complex and still far from being solved. The search and creation of new safe prostate protectors with a complex pharmacological effect that could simultaneously affect different pathogenetic links of BPH and chronic prostatitis are very important and relevant. The article shows the results of the pharmacological study of the antiproliferative and antioxidant activity of thick extracts of burdock roots and leaves on the model of cotton granuloma in rats, which is a model of inflammation with predominance of the proliferative phase of inflammation. It has been proven that the greatest anti-inflammatory and antioxidant effects were shown by extracts of burdock root and burdock leaves in the dose of 75 mg/kg. Moreover, by the antiproliferative, antioxidant effect and influence on the state of the AOS of the experimental animals the burdock root extract in the same doses exceeds the effect of burdock leaves extract.

UDC 615.451.1.015: 616 — 001.12

THE STUDY OF "BIOFLORIN" OINTMENT EFFECTIVENESS ON THE MODEL OF THE BURN INJURY IN RATS

L.V. Yakovleva, O.V.Tkachova, O.M.Gorban

On the model of burn trauma of degree II in rats the effectiveness of "Bioflorin" ointment containing a thick oak bark extract and the essential oil of coriander has been studied. The known reparative ointment of the natural origin "Algofin" used in medical practice for the local treatment of skin burns at the II and III phases of the wound process was a reference medicine. By the results of plane geometry the new ointment "Bioflorin" contributed to the reduction of terms of healing — 4 days earlier compared with a group of the positive control and 3 days earlier compared with "Algofin" ointment. By dynamics of biochemical and hematological parameters it has been found that the new combined ointment has shown the medical effect, which exceeded the effectiveness of "Algofin" ointment by its reparative and anti-inflammatory activity. The results obtained allow to predict such advantages of "Bioflorin" ointment in the conditions of clinical practice for the local treatment of the wound process at the II and III phases.

УДК 616.-006.55:582.998.2

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОГО И АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ ЛОПУХА НА МОДЕЛИ ВАТНОЙ ГРАНУЛЕМЫ У КРЫС

Н.Е.Караковская, Е.Г.Щекина, С.М.Дроговоз

Проблема рациональной терапии хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) является сложной и пока еще далекой от решения. Поиск и создание новых безопасных простатопротекторных препаратов с комплексным фармакологическим действием, способных одновременно влиять на разные патогенетические звенья ДГПЖ и хронического простатита, являются очень важным и актуальным аспектом. Представлены результаты фармакологического изучения антипролиферативного и антиоксидантного действия густых экстрактов корня и листьев лопуха большого на модели ватной гранулемы у крыс, которая является моделью воспалительного процесса с преобладанием пролиферативной фазы воспаления. Доказано, что наибольшее противовоспалительное и антиоксидантное действие проявили экстракты корня и листьев лопуха большого в дозе 75 мг/кг. Причем по антипролиферативному, антиоксидантному действию и влиянию на состояние АОС экспериментальных животных в одинаковых дозах экстракт корня лопуха превосходит действие экстракта листьев лопуха.

УДК 615.451.1.015: 616 — 001.12

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МАЗИ "БИОФЛОРИН" НА МОДЕЛИ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ У КРЫС

Л.В.Яковлева, О.В.Ткачева, Е.Н.Горбань

На модели ожоговой травмы II степени у крыс исследована эффективность ранозаживляющей мази "Биофлорин", содержащей густой экстракт коры дуба и эфирное масло кориандра. Препаратом сравнения служила ранозаживляющая мазь природного происхождения "Альгофин", которую используют в медицинской практике для местного лечения ран и ожогов кожи на II и III фазах раневого процесса. По результатам планиметрических показателей новая мазь способствовала сокращению сроков заживления на 4 дня раньше по сравнению с группой положительного контроля и на 3 дня — по сравнению с мазью "Альгофин". По динамике биохимических и гематологических показателей установлено, что новая комбинированная мазь проявила лечебный эффект, который по репаративному и противовоспалительному действию превысил эффективность мази "Альгофин". Полученные результаты позволяют прогнозировать подобные преимущества мази "Биофлорин" в условиях клинической практики для местного лечения раневого процесса на II и III фазах.

UDC 615.282:615.322:582.972.3

THE ANTIFUNGAL ACTIVITY OF LIPOPHILIC FRACTIONS OF *GALIUM* SPECIES. Message 2

N.V.Kashpur, O.V.Goryacha, T.V.Ilyina, A.M.Kovalyova, A.Yu.Volyansky, T.P.Osolodchenko

The antifungal activity of ethylacetate-ethanolic (8:2) fractions of Lady's Bedstraw (*Galium verum* L.), *Galium salicifolium* Klok. and Cruciform Bedstraw (*Galium cruciata* (L.) Scop.) with respect to 10 test strains of *Candida* fungi: *C. albicans* ATCC 885/653, *C. parapsilosis* 488/10, *C. yamata* (*Debariomyces hansenii*) 40 b / 3 *C. rugosa* Sklyar 27, *C. tropicalis* F-195, *C. tropicalis* 195, *C. utilis* (*Pichajadinii*) CCTM 991, *C. intermedia* Y-59, *C. intermedia* ATCC 14439 and *C. glabrata* 1712 has been studied. The ethylacetate-ethanolic (8:2) fraction of Lady's Bedstraw revealed the activity in relation to 10 test-cultures used, the Cruciform Bedstraw's fraction — to 8 test-cultures, the fraction of *Galium salicifolium* was active in relation to 5 test cultures. The results of the experiment provide a background for creating medicinal forms with the antifungal action on the basis of *Galium verum*, *Galium salicifolium* and *Galium cruciata* ethylacetate-ethanolic fractions.

UDC 615.33:616.34

EXPERIMENTAL MODELING OF INTESTINAL DYSBIOSIS INDUCED BY DICLOFENAC SODIUM IN GUINEAN PIGS AND THE INFLUENCE OF BIFIDUMBACTERIN ON FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE INTESTINE IN THE REPRODUCIBLE CONDITIONS

N.I.Filimonova, V.O.Pasisnychenko, Mohamed Moftah Elati, S.V. Misyureva

The aim of the research was to develop an experimental model of intestinal dysbiosis induced by diclofenac sodium and to study the effect of probiotic Bifidumbacterin on functional characteristics of the intestine in the reproducible conditions. Animals were divided into 2 groups of 10 animals in each group. The group of control pathology received daily 20 mg/kg of diclofenac sodium intragastrically for 20 days. Confirmation of gastrointestinal dysbiosis reproduced on clinical signs was general aggravation of the clinical state and development of gastropathies. Efficiency in the reproduction of intestinal dysbiosis was confirmed by registration of directed changes in the original structure of the experimental animals' microflora. Treatment of guinean pigs with dysbiosis was conducted orally by bifidumbacterin twice a day; the single volume was 1 ml containing 107 microbes of viable bifidobacteria. The positive therapeutic effect of probiotic therapy was 20%.

УДК 615.282:615.322:582.972.3

ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИПОФИЛЬНЫХ ФРАКЦИЙ РАСТЕНИЙ РОДА *GALIUM*. Сообщение 2

Н.В.Кашпур, О.В.Горячая, Т.В.Ильина, А.М.Ковалева, А.Ю.Волянский, Т.П.Осолодченко

Исследована противогрибковая активность этилацетатно-спиртовых (8:2) фракций подмаренника настоящего (*Galium verum* L.), подмаренника иволистного (*Galium salicifolium* Klok.) и подмаренника крестоцветного (*Galium cruciata* (L.) Scop.) в отношении 10 тест-штаммов грибов рода *Candida*: *C. albicans* ATCC 885/653, *C. parapsilosis* 488/10, *C. yamata* (*Debariomyces hansenii*) 40 b/3, *C. rugosa* Скляр 27, *C. tropicalis* F-195, *C. tropicalis* 195, *C. utilis* (*Pi-chajadinii*) CCTM 991, *C. intermedia* Y-59, *C. intermedia* ATCC 14439 и *C. glabrata* 1712. Этилацетатно-спиртовая фракция подмаренника настоящего проявила активность по отношению к 10 использованным тест-культурам, подмаренника крестообразного — к 8 тест-культурам, подмаренника иволистного — к 5 тест-культурам. Результаты эксперимента создают предпосылки для создания на основе этилацетатно-спиртовых фракций травы подмаренников настоящего, крестообразного и иволистного средств противогрибкового действия.

УДК 615.33:616.34

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРИЯ У МОРСКИХ СВИНОК И ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ БИФИДУМБАКТЕРИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КИШЕЧНИКА В ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Н.И.Филимонова, В.А.Пасисниченко, Мохамед Мофтах Эльати, С.В.Мисюрева

Целью работы служила разработка экспериментальной модели дисбиоза кишечника на фоне применения диклофенака натрия и изучение влияния пробиотика "Бифидумбактерин" на функциональные характеристики кишечника в воспроизведенных условиях. Животные разделены на 2 группы по 10 особей в каждой группе. Группа контрольной патологии получала ежедневно внутривентриально 20 мг/кг диклофенака натрия в течение 20 суток. Подтверждением воспроизведенного дисбиоза ЖКТ по клиническим признакам служила регистрация ухудшения общеклинического состояния и развитие гастропатий. Одновременно по микробиологическим показателям эффективность в воспроизведении дисбиоза ЖКТ контролировалась регистрацией направленных изменений в исходящей структуре микробиоценозов подопытных животных. Лечение морских свинок, больных дисбиозом, проведено бифидумбактерином перорально два раза в сутки; разовый объем составлял 1 мл, что вмещало в себя 107 микробных тел жизнеспособных бифидобактерий. Позитивный лечебный эффект от осуществленной пробиотикотерапии составил 20%.

UDC 615.011:547.857.4

PHARMACOLOGICAL SCREENING OF 3-SUCCINYLSUBSTITUTED N-PHENYLANTHRANILIC ACIDS

M.M.Suleyman, S.G.Isaev, A.M.Semenov, T.S.Sakharova, M.V.Zupanets

In the process of pharmacological screening of 3-succinylsubstituted N-phenylanthranilic acids it has been found that these compounds show a high anti-inflammatory, analgetic, diuretic, fungistatic and bacteriostatic activity. The parameters of acute toxicity have been defined for the most active derivatives, it gave an opportunity to classify them as low-toxic substances during the intragastric injection ($LD_{50} > 7000$ mg/kg). It has been shown that the introduction of succinic acid fragment into the structure of N-phenylanthranilic acids leads to decreasing of acute toxicity and to increasing of anti-inflammatory, analgetic, diuretic effects. Two most prospective substances (codes V and VI) have been chosen among 3-succinylsubstituted N-phenylanthranilic acids; they significantly exceed the activity of reference medicines in their anti-inflammatory, analgetic, diuretic activity and the therapeutic index value.

UDC 616.6:616.379:615.25:615.322

THE NEPHROPROTECTIVE EFFECT OF THICK EXTRACT OF SILVER BIRCH LEAVES IN THE EXPERIMENTAL DIABETIC NEPHROPATHY IN RATS

N.S.Chorna, Yu.B.Laryanovska, O.M.Gorban, T.K.Yudkevich, D.M.Babenko

The research results of the influence of thick extract of Silver birch leaves in the dose of 7 mg/kg and the reference medicine "Canephron® N" in the dose of 20 mg/kg on the functional activity of the kidneys, as well as on the histological structure of the kidneys under conditions of diabetic nephropathy in rats developing during 3 months in the conditions of the experimental diabetes induced by Alloxan in the dose of 200 mg/kg are represented. As a result of the long-term pathology development the renal dysfunctions and initial signs of intercapillary glomerulosclerosis were observed in rats. The thick extract of Silver birch leaves improved the functional state of the kidneys by decreasing proteinuria and glycosuria, as well as had a positive effect on the reduction of the structural damage of the kidneys, exceeding significantly the healing effect of the reference medicine "Canephron® N". Thus, the thick extract of Silver birch leaves is a perspective substance for creating a medicine for the treatment of diabetic nephropathy.

УДК 615.011:547.857.4

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ 3-СУКЦИНОИЛЗАМЕЩЕННЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

М.М.Сулейман, С.Г.Исаев, А.Н.Семенов, Т.С.Сахарова, М.В.Зупанец

В ходе фармакологического скрининга установлен разносторонний спектр фармакодинамики ряда 3-сукциноилзамещенных N-фенилантраниловых кислот, включающий противовоспалительную, анальгетическую, диуретическую, фунгистатическую и бактериостатическую активность. Определены параметры острой токсичности наиболее активных производных, что позволило классифицировать их как малотоксичные вещества при внутрижелудочном пути введения ($LD_{50} > 7000$ мг/кг). Показано, что введение в структуру N-фенилантраниловых кислот фрагмента янтарной кислоты способствует снижению острой токсичности и усилению противовоспалительного, анальгетического, диуретического эффектов. Среди 3-сукциноилзамещенных N-фенилантраниловых кислот отобраны два наиболее перспективных соединения (шифры V и VI), которые по выраженности противовоспалительной, анальгетической, диуретической активности и значению терапевтического индекса существенно превосходят препараты сравнения.

УДК 616.6:616.379:615.25:615.322

НЕФРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ БОРОДАВЧАТОЙ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У КРЫС

Н.С.Черная, Ю.Б.Ларьяновская, Е.Н.Горбань, Т.К.Юдкевич, Д.М.Бабенко

Представлены результаты изучения влияния густого экстракта листьев березы бородавчатой в дозе 7 мг/кг и препарата сравнения "Канефрон® Н" в дозе 20 мг/кг на функциональную активность почек, а также на их гистологическое строение в условиях диабетической нефропатии у крыс, развивавшейся в течение трех месяцев в условиях экспериментального сахарного диабета, вызванного аллоксаном в дозе 200 мг/кг. В результате развития длительной патологии у крыс наблюдали нарушения функций почек и начальные признаки интеркапиллярного гломерулосклероза. Густой экстракт листьев березы улучшал функцию почек, уменьшая протеинурию и глюкозурию, а также положительно влиял на уменьшение структурных повреждений почек, значительно превосходя по лечебному действию препарат сравнения "Канефрон® Н". Таким образом, густой экстракт листьев березы бородавчатой является перспективным веществом для создания лекарственного средства, которое будет применяться в лечении диабетической нефропатии.

UDC 615.065:547.728.54.061/062]001.8
DIAGNOSTICS OF MORTAL MIANSERIN POISONINGS BY
THE RESULTS OF TOXICOLOGICAL RESEARCH

S.V.Bayurka, S.A.Karpushina

It has been determined that isolation of mianserin from the biological material by acidified acetonitrile (according to I.Szrzedzinski's method) is more effective for forensic and toxicological examination than isolation by neutral acetone (by V.A.Kartashov's method) and chloroform. Resolution of the methods in relation to mianserin was $24.8 \pm 2.4\%$, $11.3 \pm 1.0\%$ and $17.7 \pm 1.5\%$, respectively. Detection of mianserin isolated from the biological material was carried out with the help of Thin Layer Chromatography, colour reactions, UV-spectroscopy. The necessity of the previous additional purification of the extracts obtained from concomitant admixtures has been shown. For this purpose back extraction and TLC were used. The assay of the medicine in the extracts was performed by the extraction spectrophotometry method according to the reaction of the ionic associate formation with methyl orange, the acidic azodye. Light absorption of the coloured solutions was subjected to the Bouguer-Lambert-Beer law within the range of concentrations from 10 to 200 μg of mianserin in 14 ml of the final volume. The relative error of the quantitative determination did not exceed 2.3%.

УДК 615.065:547.728.54.061/062]001.8
ДИАГНОСТИКА СМЕРТЕЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ МИАН-
СЕРИНОМ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
С.В.Баюрка, С.А.Карпушина

Установлено, что изолирование миансерина из биологического материала подкисленным ацетонитрилом (согласно методу Шведзински И.) является более пригодным для судебно-токсикологического исследования, чем нейтральным ацетоном (согласно методу Карташова В.А.) и хлороформом. Разрешающая способность относительно миансерина названных методов составила, соответственно, $24,8 \pm 2,4\%$, $11,3 \pm 1,0\%$ и $17,7 \pm 1,5\%$. Обнаружение миансерина, выделенного из биологического материала, проводили с помощью тонкослойной хроматографии, цветных реакций, УФ-спектроскопии. Показана необходимость предварительной дополнительной очистки от сопутствующих примесей полученных вытяжек, для чего использовали методы экстракции и ТСХ. Количественное содержание препарата в экстрактах устанавливали экстракционно-спектрофотометрическим методом по реакции образования ионного ассоциата с кислотным азокрасителем метиловым оранжевым. Светопоглощение окрашенных растворов подчинялось закону Бугера-Ламберта-Бера в пределах концентраций от 10 до 200 мкг миансерина в 14 мл конечного объема. Относительная ошибка количественного определения не превышала 2,3%.

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ” ЗА 2011 РІК

Авідзба Ю.Н. — №2. — с. 28-30.	Жулай Т.С. — №3. — с. 17-20.	Оніщенко А.В. — №4. — с. 14-17.
Алексеева М.О. — №2. — с. 25-27.	Загайко А.Л. — №2. — с. 63-66.	Осадченко С.М. — №2. — с. 59-62;
Алтухов О.О. — №2. — с. 25-27.	Зайченко Г.В. — №1. — с. 22-25;	№3. — с. 13-16.
Андреева О.О. — №4. — с. 34-37.	№2. — с. 41-46.	Осолодченко Т.П. — №1. — с. 26-29;
Андріанова Т.В. — №4. — с. 44-46.	Залюбовська О.І. — №2. — с. 28-30.	№3. — с. 43-45;
Асадуллаєва Н.Я. — №1. — с. 22-25;	Зленко В.В. — №2. — с. 28-30.	№4. — с. 44-47;
№2. — с. 41-46.	Зубков В.О. — №2. — с. 63-66.	№4. — с. 50-53.
Баранова І.І. — №1. — с. 46-49.	Зупанець Д.І. — №4. — с. 34-37.	Очкур О.В. — №3. — с. 44-47.
Батура І.О. — №1. — с. 50-55.	Зупанець І.А. — №1. — с. 46-49;	Передерій С.О. — №1. — с. 26-29.
Бахтєєва Т.Д. — №1. — с. 4-8;	№2. — с. 18-21,	Пімінов О.Ф. — №4. — с. 47-49.
№3. — с. 10-12;	№4. — с. 67-70;	Половко Н.П. — №4. — с. 57-59.
№4. — с. 22-27.	№4. — с. 4-7,	Редькін Р.Г. — №1. — с. 50-60.
Башура А.О. — №4. — с. 57-59.	№4. — с. 18-21.	Риженко І.М. — №1. — с. 22-25;
Баюрка С.В. — №1. — с. 17-20;	Ільїна Т.В. — №1. — с. 43-45;	№2. — с. 41-46.
№2. — с. 13-16;	№3. — с. 44-47;	Ромелашвілі О.С. — №2. — с. 47-51.
№3. — с. 31-34;	№4. — с. 50-53.	Руденко М.І. — №2. — с. 25-27.
№4. — с. 28-32.	Іщенко О.М. — №2. — с. 56-58.	Сахарова Т.С. — №1. — с. 22-25.
Бездітко К.П. — №4. — с. 14-17.	Карпушина С.А. — №3. — с. 31-34;	Силаєв А.О. — №2. — с. 47-51;
Безугла Н.П. — №4. — с. 4-7.	№4. — с. 28-32.	№3. — с. 51-56.
Безценна Т.С. — №4. — с. 47-49.	Кашпур Н.В. — №1. — с. 43-45;	Старченко М.Г. — №4. — с. 4-7.
Бенгус Л.М. — №1. — с. 50-55;	№3. — с. 44-47;	Степанова К.О. — №2. — с. 18-21.
№2. — с. 59-62.	№4. — с. 50-53.	Таран С.Г. — №2. — с. 63-66.
Березнякова А.І. — №2. — с. 25-27.	Кізь О.В. — №2. — с. 63-66.	Тимченко О.В. — №4. — с. 44-46.
Бобрицька Л.О. — №2. — с. 31-33;	Ковальова А.М. — №1. — с. 26-29;	Тищенко І.Ю. — №2. — с. 25-27.
№4. — с. 44-46.	№3. — с. 43-45;	Толочко К.В. — №3. — с. 48-50.
Бондаренко А.В. — №1. — с. 9-12;	№4. — с. 44-47;	Томаровська Т.О. — №4. — с. 28-32.
№2. — с. 4-6.	№4. — с. 50-53.	Томашевська Ю.О. — №4. — с. 69-72.
Бутко Я.О. — №2. — с. 34-37.	Козлов В.О. — №1. — с. 13-16.	Туляков В.О. — №1. — с. 50-55;
Бухтіярова І.П. — №3. — с. 10-12.	Козько В.М. — №2. — с. 4-6.	№2. — с. 59-62;
Великоданов Г.Л. — №1. — с. 9-12;	Колісник С.В. — №2. — с. 25-27.	№3. — с. 67-70.
№2. — с. 38-40.	Колочавіна М.В. — №4. — с. 8-13.	Усенко В.Ф. — №3. — с. 36-38.
Владимирова І.М. — №3. — с. 67-69.	Комісаренко А.М. — №1. — с. 26-29;	Федорова В.С. — №1. — с. 65-69.
Волянський А.Ю. — №1. — с. 43-45;	№4. — с. 64-68.	Філімонова Н.І. — №2. — с. 38-40.
№3. — с. 44-47;	Кононенко А.В. — №3. — с. 10-12.	Ходаківський О.А. — №2. — с. 7-12;
№4. — с. 50-53.	Котвіцька А.А. — №4. — с. 8-13.	№3. — с. 39-43;
Воронін С.М. — №4. — с. 54-56.	Кошовий О.М. — №1. — с. 26-29.	№4. — с. 60-63.
Вороніна Л.М. — №2. — с. 63-66.	Кравченко В.М. — №3. — с. 27-30,	Хохлова Н.О. — №4. — с. 54-56.
Вороніна Ю.В. — №4. — с. 38-40.	№3. — с. 67-69.	Хуарі С.З. — №4. — с. 38-40.
Георгіянц В.А. — №3. — с. 67-69.	Криворучко Т.М. — №3. — с. 22-26.	Цубанова Н.А. — №1. — с. 56-60.
Геруш О.В. — №1. — с. 61-64;	Ларіонов В.Б. — №3. — с. 22-26.	Черкасов О.П. — №1. — с. 9-12.
№4. — с. 41-43.	Лар'яновська Ю.Б. — №2. — с. 47-51;	Чорноіван Н.Г. — №1. — с. 34-36.
Гладкова Л.В. — №2. — с. 47-51;	№3. — с. 51-56;	Чушенко В.М. — №1. — с. 30-33.
№3. — с. 51-56.	№4. — с. 69-72.	Шведський В.В. — №2. — с. 7-12;
Гладченко О.М. — №3. — с. 48-50.	Лебединець О.В. — №1. — с. 46-49.	№3. — с. 57-61.
Головенко М.Я. — №3. — с. 22-26.	Левачкова Ю.В. — №1. — с. 30-33.	Шебеко С.К. — №2. — с. 67-70.
Горбань О.М. — №4. — с. 41-43.	Леницька О.Б. — №1. — с. 61-64;	Штриголь С.Ю. — №1. — с. 56-60;
Горбач Т.В. — №3. — с. 39-43.	№4. — с. 41-43.	№2. — с. 7-12,
Горяча О.В. — №1. — с. 43-45;	Луцак І.В. — №3. — с. 62-66.	№3. — с. 56-58;
№4. — с. 50-53.	Ляпунов М.О. — №2. — с. 34-37.	№4. — с. 39-43,
Данилов С.А. — №4. — с. 64-68.	Ляпунова А.М. — №2. — с. 34-37.	№3. — с. 57-61,
Дєдх Н.В. — №1. — с. 50-55;	Малоштан А.В. — №1. — с. 30-33.	№4. — с. 62-66;
№2. — с. 59-62.	Малоштан Л.М. — №2. — с. 18-21;	№4. — с. 64-68.
Дєєва Т.В. — №2. — с. 41-46.	№4. — с. 57-59.	Шульга Л.І. — №2. — с. 52-55;
Дика О.М. — №2. — с. 38-40.	Манжура О.І. — №3. — с. 48-50.	№4. — с. 47-49.
Дмитрієвський Д.І. — №4. — с. 64-68.	Мерзлікін С.І. — №3. — с. 57-61.	Щербак О.А. — №3. — с. 27-30.
Доброва В.Є. — №2. — с. 18-21;	Мигаль А.В. — №4. — с. 38-40.	Щокіна К.Г. — №1. — с. 37-42;
№4. — с. 18-21.	Мохамад Махмуд	№2. — с. 22-24,
Дрогвоз С.М. — №2. — с. 22-24,	Ассаф — №2. — с. 22-24.	№3. — с. 56-58;
с. 34-37,	Мухамед Мофтак	№3. — с. 39-43.
с. 56-58;	Елааті — №2. — с. 38-40.	Яковлєва Л.В. — №1. — с. 61-64;
№3. — с. 10-12,	Набока О.І. — №4. — с. 38-40,	№2. — с. 47-51;
с. 39-43.	с. 54-56.	№3. — с. 51-56;
Дунай О.В. — №2. — с. 31-33.	Нальотова О.М. — №1. — с. 4-8;	№4. — с. 41-43,
Єрмоленко Т.І. — №3. — с. 17-20;	№3. — с. 4-9;	№4. — с. 69-72.
№4. — с. 34-37.	№4. — с. 22-27.	Ярних Т.Г. — №1. — с. 30-33;
Жемерова К.Г. — №2. — с. 31-33.	Овчаренко Н.В. — №3. — с. 22-26.	№3. — с. 48-50.

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 13; діаграми та рисунки – у форматі Excel або Corel Draw 13; 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 зворотному боці 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 відсылка 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 S. // J. Chromatogr. – 1986. – Vol. 32, №3. – P. 458-471.

Гринкевич Н.И., Самылина И.А., Ермакова В.А. и др. // Фармація. – 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:

Приклади: 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, МКИ³ А 61 К 31/425 // Открытия. Изобретения. — 1989. — №24.*

Пат. 1741 Україна, МКИ³ 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 відкрити публікацію. Другий екземпляр статті підписується всіма авторами.

12. Автори статей, поданих до редакції для публікації в журналі, своїми особистими підписами на примірниках рукописів статей засвідчують:

- згоду на ведення редакцією обліку необхідних для обробки статей особистих даних авторів (ПІБ, учене звання, учений ступінь, посада та місце роботи, адреса для листування, робочий телефон, електронна пошта) з метою забезпечення відносин у сфері права інтелектуальної власності, в тому числі авторського права;
- дозвіл на публікацію особистих даних авторів (ПІБ, учене звання, учений ступінь, місце роботи, робочий телефон, електронна пошта) в журналі разом зі статтею;
- згоду на оприлюднення повної електронної версії статті (або рефератів статті) на сайтах Національного фармацевтичного університету, Національної бібліотеки України ім. В.І.Вернадського та інших порталах наукової періодики з обов'язковим зазначенням та збереженням особистих немайнових авторських прав.

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

14. 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.

15. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.

16. 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.

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

Літературний редактор А.Л. Краснікова
Комп'ютерна верстка О.М.Білінська
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

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

Підписано до друку 15.03.2012 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Умовн. друк. арк. 9,77. Обліков.-вид. арк. 11,3
Тираж 160 прим.

ЗМІСТ

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

ВПЛИВ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, АСОЦІЙОВАНУ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ, БАЗОВОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ І КОМБІНАЦІЙ МЕТАБОЛІТОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ О.М.Нальотова, Т.Д.Бахтеєва	4-8
ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ РІЗНИХ ЗА ПЕРЕБІГОМ ФЕБРИЛЬНИХ СУДОМ Л.М.Танцура	9-12
БЕЗПЕКА КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ НА ТЛІ ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ О.М.Біловол, В.В.Школьник, А.О.Андрєєва	13-17
ОБҐРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА ЛІНІЙНОЇ МОДЕЛІ СПОСТЕРЕЖЕНЬ ПРИ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ В.Є.Доброва, І.А.Зупанець	18-21
ДОСЛІДЖЕННЯ МІЖНАРОДНОГО ДОСВІДУ ВПРОВАДЖЕННЯ ОЦІНКИ ТЕХНОЛОГІЙ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я І ФАРМАЦІЇ А.С.Немченко, К.Л.Косяченко	22-26

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ГІПОУРИКЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГУСТИХ ЕКСТРАКТІВ ЛОПУХА ВЕЛИКОГО Мохамад Махмуд Ассаф, К.Г.Щокіна, С.М.Дроговоз	28-30
ВИВЧЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕЛІВ КЛОТРИМАЗОЛУ, КЕТОКОНАЗОЛУ ТА БІФОНАЗОЛУ Л.В.Яковлева, Н.С.Чорна, Н.П.Половко	31-34
ПОРІВНЯННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СПІРОЦИКЛІЧНОГО ПОХІДНОГО ОКСІНДОЛУ ТА МЕКСИДОЛУ У ЩУРІВ ІЗ МОДЕЛЮ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА Н.А.Цубанова, С.Ю.Штриголь, О.А.Ходаківський	35-37
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТІВ ЛОПУХА НА МОДЕЛІ ВАТНОЇ ГРАНУЛЬОМИ У ЩУРІВ Н.Є.Караковська, К.Г.Щокіна, С.М.Дроговоз	38-41
ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ МАЗІ “БІОФЛОРІН” НА МОДЕЛІ ОПІКОВОЇ ТРАВМИ У ЩУРІВ Л.В.Яковлева, О.В.Ткачова, О.М.Горбань	42-47
ПРОТИГРИБКОВА АКТИВНІСТЬ ЛІПОФІЛЬНИХ ФРАКЦІЙ РОСЛИН РОДУ <i>GALIUM</i> . Повідомлення 2 Н.В.Кашпур, О.В.Горяча, Т.В.Ільїна, А.М.Ковальова, А.Ю.Волянський, Т.П.Осолодченко	48-51
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ДИСБІОЗУ КИШЕЧНИКА ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРІЮ У МОРСЬКИХ СВИНОК ТА ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ БІФІДУМБАКТЕРИНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ КИШЕЧНИКА У ВІДТВОРЕНИХ УМОВАХ Н.І.Філімонова, В.О.Пасісниченко, Мохамед Мофтах Ельаті, С.В.Місюрьова	52-55
ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ СКРИНІНГ 3-СУКЦИНОІЛЗАМІЩЕНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ М.М.Сулейман, С.Г.Ісаєв, А.М.Семенов, Т.С.Сахарова, М.В.Зупанець	56-59
НЕФРОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ НА ТЛІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ У ЩУРІВ Н.С.Чорна, Ю.Б.Лар'яновська, О.М.Горбань, Т.К.Юдкевич, Д.М.Бабенко	60-65

ФАРМАКОКІНЕТИКА

ДІАГНОСТИКА СМЕРТЕЛЬНИХ ОТРУЄНЬ МІАНСЕРИНОМ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ С.В.Баюрка, С.А.Карпушина	66-70
--	-------

РЕФЕРАТИ	72-79
----------------	-------

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ

“КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ” ЗА 2011 РІК	80
---------------------------------------	----

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ

В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”	81
-------------------------------------	----

CONTENTS

THE INFLUENCE OF THE BASE PHARMACOTHERAPY AND COMBINATIONS OF METABOLIC DRUGS ON QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH INSULIN RESISTANCE O.M.Nalyotova, T.D.Bakhteeva.....	4-8
APPROACHES FOR TREATMENT OF FEBRILE SEIZURES WITH DIFFERENT COURSE L.M.Tantsura	9-12
SAFETY OF THE COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH HYPERTENSION ON THE BACKGROUND OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDER O.M.Bilovol, V.V.Shkolnik, A.O.Andreeva	13-17
SUBSTANTIATION AND DEVELOPMENT OF THE LINEAR MODEL OF OBSERVATIONS IN CLINICAL TRIALS V.Ye.Dobrova, I.A.Zupanets.....	18-21
RESEARCH OF THE INTERNATIONAL EXPERIENCE OF IMPLEMENTATION OF THE TECHNOLOGY ASSESSMENT IN PUBLIC HEALTH AND PHARMACY A.S.Nemchenko, K.L.Kosyachenko.....	22-26
THE EXPERIMENTAL STUDY OF THE HYPOURICEMIC ACTIVITY OF COMMON BURDOCK THICK EXTRACTS Mohamad Mahmud Assaf, K.G.Shchokina, S.M.Drogovoz	28-30
THE STUDY OF TOXICOLOGICAL PROPERTIES OF KETOKONAZOL, BIFONAZOL, KLOTTRIMAZOL GELS L.V.Yakovleva, N.S.Chorna, N.P.Polovko.....	31-34
COMPARISON OF CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF SPIROCICLIC OXINDOLIC DERIVATIVE AND MEXIDOL IN RATS WITH THE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION MODEL N.A.Tsubanova, S.Yu.Shtrygol, O.A.Khodakivsky.....	35-37
THE EXPERIMENTAL STUDY OF THE ANTIPROLIFERATIVE AND ANTIOXIDANT EFFECT OF THE BURDOCK MEDICINES ON THE MODEL OF COTTON GRANULOMA IN RATS N.Ye.Karakovska, K.G.Shchokina, S.M.Drogovoz	38-41
THE STUDY OF "BIOFLORIN" OINTMENT EFFECTIVENESS ON THE MODEL OF THE BURN INJURY IN RATS L.V. Yakovleva, O.V.Tkachova, O.M.Gorban.....	42-47
THE ANTIFUNGAL ACTIVITY OF LIPOPHILIC FACTIONS OF <i>GALIUM</i> SPECIES. Message 2 N.V.Kashpur, O.V.Goryacha, T.V.Ilyina, A.M.Kovalyova, A.Yu.Volyansky, T.P.Osолоdchenko	48-51
EXPERIMENTAL MODELING OF INTESTINAL DYSBIOSIS INDUCED BY DICLOFENAC SODIUM IN GUINEAN PIGS AND THE INFLUENCE OF BIFIDUMBACTERIN ON FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE INTESTINE IN THE REPRODUCIBLE CONDITIONS N.I.Filimonova, V.O.Pasisnychenko, Mohamed Moftah Elati, S.V.Misyureva	52-55
PHARMACOLOGICAL SCREENING OF 3-SUCCINYLSUBSTITUTED N-PHENYLANTHRANILIC ACIDS M.M.Suleyman, S.G.Isaev, A.M.Semenov, T.S.Sakharova, M.V.Zupanets	56-59
THE NEPHROPROTECTIVE EFFECT OF THICK EXTRACT OF SILVER BIRCH LEAVES IN THE EXPERIMENTAL DIABETIC NEPHROPATHY IN RATS N.S.Chorna, Yu.B.Laryanovska, O.M.Gorban, T.K.Yudkevich, D.M.Babenko	60-65
DIAGNOSTICS OF MORTAL MIANSERIN POISONINGS BY THE RESULTS OF TOXICOLOGICAL RESEARCH S.V.Bayurka, S.A.Karpushina	66-70

СОДЕРЖАНИЕ

ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БАЗОВОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ И КОМБИНАЦИЙ МЕТАБОЛИТОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ Е.Н.Налетова, Т.Д.Бахтеева.....	4-8
ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАЗНЫХ ПО ТЕЧЕНИЮ ФЕБРИЛЬНЫХ СУДОРОГ Л.Н.Танцур.....	9-12
БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА А.Н.Беловол, В.В.Школьник, А.А.Андреева	13-17
ОБОСНОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА ЛИНЕЙНОЙ МОДЕЛИ НАБЛЮДЕНИЙ ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ В.Е.Доброва, И.А.Зупанец	18-21
ИССЛЕДОВАНИЯ МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА ВНЕДРЕНИЯ ОЦЕНКИ ТЕХНОЛОГИЙ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ И ФАРМАЦИИ А.С.Немченко, К.Л.Косяченко.....	22-26
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ГИПОУРИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГУСТЫХ ЭКСТРАКТОВ ЛОПУХА БОЛЬШОГО Мохамад Махмуд Ассаф, Е.Г.Щекина, С.М.Дроговоз.....	28-30
ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕЛЕЙ КЛОТРИМАЗОЛА, КЕТОКОНАЗОЛА И БИФОНАЗОЛА Л.В.Яковлева, Н.С.Черная, Н.П.Половко.....	31-34
СРАВНЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ СПИРОЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО ОКСИНДОЛА И МЕКСИДОЛА У КРЫС С МОДЕЛЬЮ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА Н.А.Цубанова, С.Ю.Штрыголь, А.А.Ходаковский	35-37
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОГО И АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ ЛОПУХА НА МОДЕЛИ ВАТНОЙ ГРАНУЛЕМЫ У КРЫС Н.Е.Караковская, Е.Г.Щекина, С.М.Дроговоз.....	38-41
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МАЗИ "БИОФЛОРИН" НА МОДЕЛИ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ У КРЫС Л.В.Яковлева, О.В.Ткачева, Е.Н.Горбань.....	42-47
ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИПОФИЛЬНЫХ ФРАКЦИЙ РАСТЕНИЙ РОДА <i>GALIUM</i> . Сообщение 2 Н.В.Кашпур, О.В.Горячая, Т.В.Ильина, А.М.Ковалева, А.Ю.Волянский, Т.П.Осолодченко	48-51
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРИЯ У МОРСКИХ СВИНОК И ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ БИФИДУМБАКТЕРИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КИШЕЧНИКА В ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ УСЛОВИЯХ Н.И.Филимонова, В.А.Пасисниченко, Мохамад Мофтах Эльати, С.В.Мисюрева	52-55
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ 3-СУКЦИНОИЛЗАМЕЩЕННЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ М.М.Сулейман, С.Г.Исаев, А.Н.Семенов, Т.С.Сахарова, М.В.Зупанец	56-59
НЕФРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ БОРОДАВЧАТОЙ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У КРЫС Н.С.Черная, Ю.Б.Ларьяновская, Е.Н.Горбань, Т.К.Юдкевич, Д.М.Бабенко	60-65
ДИАГНОСТИКА СМЕРТЕЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ МИАНСЕРИНОМ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С.В.Баюрка, С.А.Карпушина.....	66-70