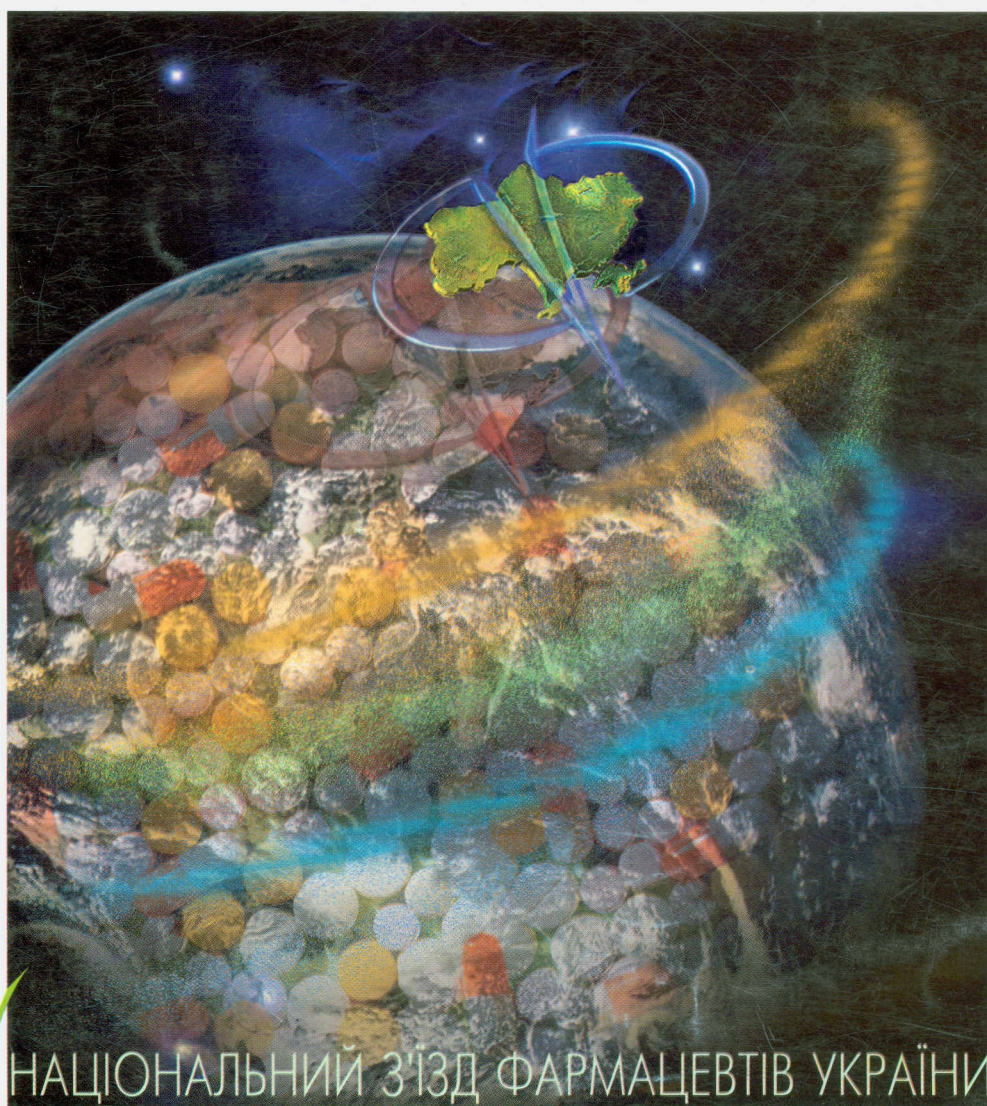


КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ



Специаліст



НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЇЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

ISBN 966-573-110-6

Том 3, №2 '99

ЗМІСТ

ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ. ЛЕКЦІЇ

РОЛЬ УРОДЖЕНОЇ ТА СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ В РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТАХ Р.В.Богатирьова	7
НОВІ ГОРИЗОНТИ У ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ Л.Т.Мала, О.М.Корж.	12
МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КОЛОЇДНОГО ЗАЛІЗА Т.М.Швець	18
РОЛЬ ХРОНІЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ В АТЕРОГЕНЕЗІ Ю.С.Рудик	23
НОВІ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ О.Я.Бабак, В.А.Ігнатов, А.В.Жмура.	27
СУЧАСНА КОНЦЕПЦІЯ ПЕРОРАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА ЙОГО СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ В.В.Полторак, Н.І.Горбенко	31
ВИМОГИ ДО СУЧАСНИХ АНТАЦИДНИХ ЗАСОБІВ, ЗУМОВЛЕНІ ПАТОГЕНЕЗОМ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ І.Г.Сапожников, Н.Ф.Маслова, С.Б.Попов, Л.В.Яковлева	36
ІСТОРІЯ КОМПАНІЇ “SMITHKLINE BEECHAM” П.Аганян, В.Усенко, Р.Кулик, Ю.Поленцов, Л.Коновалова, В.Зупанець	41

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ — ПРІОРИТЕТНИЙ НАПРЯМОК ПІДГОТОВКИ СУЧАСНОГО ПРОВІЗОРА В УКРАЇНІ В.П.Черних, І.А.Зупанець.	45
ПРОБЛЕМИ РОЗВИТКУ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ В УКРАЇНІ Л.Є.Зарума, Т.Г.Калинюк.	48
ІНФОРМАЦІЙНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОЕКОНОМІКИ Б.Л.Парновський, Г.Ю.Яцкова, О.М.Заліська, М.В.Слабий	50

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ “ЛІПОДОКС” У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗ О.В.Пономарьова, Л.П.Кіндзельський, Г.І.Кулик.	55
ТІОЛАЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ СЕЛЕКТИВНОГО ЗВ'ЯЗУВАННЯ ТА ВНУТРІШНЬОЇ АКТИВНОСТІ РЕАКЦІЇ ВЗАЄМОДІЇ БІЛКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ З ЦИТОСТАТИКАМИ ТА МЕТОДИ ЇХ ОЦІНКИ В.Й.Кресюн, В.В.Костюшов, О.Л.Тимчишин, Л.А.Костюшова, В.В.Морозкін, В.В.Годован	60
ВПЛИВ ФТОРУРАЦИЛУ ТА ПРОЛОНГОВАНОЇ ЕПІДУРАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА ПАНКРЕАТИЧНИЙ КРОВОТОК У ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА Ю.О.Вінник, М.А.Георгіянц, А.М.Калантай, Ефуннуга Кунле	65
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТРИВАЛОДІЮЧИХ АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ У ХВОРИХ З АСИМПТОМНОЮ ІШЕМІЄЮ МІОКАРДА О.М.Шелест	70
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ М.І.Яблчанський, О.В.Більченко, Е.П.Каменська	74
ПОТЕНЦІАЛЬНО КОРИСНІ ЕФЕКТИ β -БЛОКАДИ ПРИ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ Л.Б.Балкова	78
ВПЛИВ ЕДНІТУ ТА АНДЕКАЛІНУ НА МОЗКОВИЙ КРОВОТОК, ДІАСТОЛІЧНУ ФУНКЦІЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА КІНІНОВУ СИСТЕМУ КРОВІ ПРИ ЇХ РОЗДІЛЬНОМУ ТА СУМІСНОМУ ЗАСТОСУВАННІ У ХВОРИХ НА ЦЕРЕБРОІШЕМІЧНУ ФОРМУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ І.Л.Кечин	82
ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО НІТРАТІВ: ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ? О.П.Вікторов, Л.Г.Воронков	87
НОВИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ “ТЕКОМ” Ю.І.Фещенко, В.К.Гаврисюк, А.І.Ячник, Н.А.Морозова, С.І.Лещенко, Я.О.Дзюблик	90

ДОСВІД КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО ВІТЧИЗНЯНОГО ПРЕПАРАТУ “ЕКОНАЗОЛ-ЛХ” У ГІНЕКОЛОГІЇ О.В.Грищенко, Н.В.Бездітко	93
ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ “ПОСТЕРИЗАН” І “ПОСТЕРИЗАН ФОРТЕ” У ЛІКУВАННІ ГЕМОРОЮ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ Ю.С.Лозинський	96
ЕФЕКТИВНІСТЬ КАВІНТОНУ В ЛІКУВАННІ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ПОРУШЕНЬ У ОСІБ, ЩО ЗАЗНАЛИ РАДІАЦІЙНОГО ВПЛИВУ В РЕЗУЛЬТАТІ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ П.В.Волошин, Т.С.Міщенко, Г.В.Зайченко, Т.В.Криженко, Т.П.Бойко, І.Т.Слюсаренко	98
ГЕННО-ІНЖЕНЕРНИЙ АЛЬФА-2-РЕКОМБІНАНТНИЙ ІНТЕРФЕРОН (ЛІАФЕРОН) У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ Л.А.Ходак, Л.О.Панченко, І.І.Кириченко	102
ЛІПОВІТ — НОВА ВІТЧИЗНЯНА МАЗЬ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА РАНОЗАГОЮЮЧОЇ ДІЇ І.І.Мавров, Я.Ф.Кутасевич, І.О.Олійник, О.І.Тихонов, О.М.Котенко, Н.В.Живора, О.В.Ткачова	105
КОНТРОЛЬНІ КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФЛУРЕНІЗИДУ О.А.Ткач, Л.М. Литвин, Л.І. Петрух, Н.Р. Гречуха	109
КРІОКОНСЕРВУВАННЯ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЇ ТКАНИНИ ТА ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ В КЛІНІЦІ Т.П.Бондаренко, Є.І.Легащ	112

ПРОБЛЕМИ БІОФАРМАЦІЇ

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ М'ЯКИХ ВАГІНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З АНТИКАНДИДОЗНОЮ АКТИВНІСТЮ В.О.Головкін, А.В.Головкін, В.П.Федотов	119
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВСМОКТУВАННЯ ЛІДОКАЇНУ У КИШЕЧНИКУ НА ТВАРИНАХ І ЛЮДЯХ Ле Тронг Туан, Май Тат То	123
БІОЛОГІЧНА ФАРМАЦІЯ — СУЧАСНА ТЕОРІЯ ОПТИМАЛЬНОГО ВИРОБНИЦТВА ТА ВИКОРИСТАННЯ ЛІКІВ І.М.Перцев, І.А.Зупанець	128
ДО ПИТАННЯ РОЗРОБКИ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ БДЖІЛЬНИЦТВА О.І.Тихонов, С.О.Тихонова, М.Л.Сятиня, Т.В.Калініченко, І.А.Сокурченко	133

АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ФІТОПРЕПАРАТІВ

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ОРИГІНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННИХ ІНГІБІТОРІВ ФЕРМЕНТІВ Н.Ф.Маслова, С.І.Діхтярьов, Ж.А.Любецька, І.В.Кузнецова, Т.М.Носальська, Л.М.Корчагіна, В.М.Сухінін, Л.А.Січкарь	141
ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ РЕАКТИВНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТІВ ЕХІНАЦЕЇ Т.П.Гарник	145
ЛЕКТИНИ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ЯК ФАРМАКОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ І.С.Карпова, Н.В.Корецька, В.М.Римша	148

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВИВЧЕННЯ РЕГЕНЕРУЮЧОЇ ТА ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ НАСТОЙКИ ЛИСТЯ ГОРІХА ВОЛОСЬКОГО Л.М.Малоштан, О.Г.Башура, Т.М.Ковальова	153
НОВИЙ ПІДХІД ДО ПСИХОФАРМАКОТЕРАПІЇ ДЕПРЕСІЙ Л.О.Громов, Вол.Я.Пішель, В.Я.Пішель	157
ДОКЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ “ДИНАЛЬГІН” В.В.Шаповалов	160
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУБСТАНЦІЇ І ТАБЛЕТОК ЕЛАГОВОЇ КИСЛОТИ НА МОДЕЛІ ХРОНІЧНОЇ ЕТАНОЛ-ФУРАЗОЛІДОНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ У ЩУРІВ Л.В.Яковлева, Є.М.Горбань, І.А.Зупанець, О.К.Івахненко, Т.С.Сахарова	163

РЕФЕРАТИ	172
--------------------	-----

CONTENTS

THE ROLE OF CONGENITAL AND HEREDITARY PATHOLOGY IN REPRODUCTIVE LOSSES R.V.Bogatyreva	7
NEW HORIZONS IN PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE L.T.Mala, O.M.Korzh	12
MEDICAL-BIOLOGICAL PROPERTIES OF COLLOID IRON T.M.Shvets	18
ROLE OF THE CHRONIC INFECTION IN ATHEROGENESIS Yu.S.Rudyk	23
NEW TECHNOLOGIES OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS' TREATMENT O.Ya.Babak, V.A.Ignatov, A.V.Zhmuro	27
MODERN CONCEPTION OF ORAL PHARMACOTHERAPY OF DIABETES MELLITUS AND ITS VASCULAR COMPLICATIONS V.V.Poltorack, N.I.Gorbenko	31
REQUESTS TO MODERN ANTACIDS WHICH ARE STIPULATED BY THE PATHOGENESIS OF DIGESTIVE ORGANS DISEASES I.G.Sapozhnikov, N.F.Maslova, S.B.Popov, L.V.Yakovleva	36
CLINICAL PHARMACY IS THE PRIORITY TREND OF THE TRAINING OF MODERN PHARMACIST IN THE UKRAINE V.P.Chernykh, I.A. Zupanets	45
PROBLEMS OF THE DEVELOPMENT OF THE CLINICAL PHARMACY IN THE UKRAINE L.E.Zaruma, T.G.Kalinyuk	48
THE INFORMATION ASPECTS OF THE PHARMACOECONOMICS B.L.Parnovsky, G.Yu.Yatskova, O.N.Zaliskaya, M.V.Slaby	50
USE OF PREPARATION "LYPODOX" IN THE TREATMENT OF HODGKIN'S DISEASE O.V.Ponomareva, L.P.Kindzelsky, G.I.Kulik	55
THYOLDEPENDENT MECHANISMS OF SELECTIVE CONNECTION AND INTERNAL ACTIVITY OF INTERACTION REACTION OF PROTEINS OF BLOOD SERUM WITH CYTOSTATICS AND METHODS OF THEIR EVALUATION V.I.Kresyun, V.V.Kostyushov, O.L.Timchishin, L.A.Kostyushova, V.V.Morozkin, V.V.Godovan	60
THE INFLUENCE OF FLUORURACIL AND LONG-TERM EPIDURAL ANESTHESIA ON THE PANCREATIC BLOOD SUPPLY IN THE PATIENTS WITH GASTRICS CANCER Yu.A.Vinnik, M.A.Georgiyants, A.N.Kalantay, Kunle Efunnuga	65
COMPARATIVE EVALUATION OF PROLONGED FORMS OF CALCIUM ANTAGONISTS EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC MYOCARDIUM ISCHEMIA A.N.Shelest	70

СОДЕРЖАНИЕ

РОЛЬ ВРОЖДЕННОЙ И НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ В РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЯХ Р.В.Богатырева	7
НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ Л.Т.Малая, А.Н.Корж	12
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОЛЛОИДНОГО ЖЕЛЕЗА Т.М.Швец	18
РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В АТЕРОГЕНЕЗЕ Ю.С.Рудык	23
НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ О.Я.Бабак, В.А.Игнатов, А.В.Жмуро	27
СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В.В.Полторак, Н.И.Горбенко	31
ТРЕБОВАНИЯ К СОВРЕМЕННЫМ АНТАЦИДНЫМ СРЕДСТВАМ С УЧЕТОМ ПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И.Г.Сапожников, Н.Ф.Маслова, С.Б.Попов, Л.В.Яковлева	36
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАЦИЯ — ПРИОРИТЕТНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ПОДГОТОВКИ СОВРЕМЕННОГО ПРОВИЗОРА В УКРАИНЕ В.П.Черных, И.А.Зупанец	45
ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАЦИИ В УКРАИНЕ Л.Е.Зарума, Т.Г.Калынюк	48
ИНФОРМАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ Б.Л.Парновский, Г.Ю.Яцкова, О.Н.Залиская, М.В.Слабый	50
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА "ЛИПОДОКС" В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗОМ О.В.Пономарева, Л.П.Киндзельский, Г.И.Кулик	55
ТИОЛЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ СЕЛЕКТИВНОГО СВЯЗЫВАНИЯ И ВНУТРЕННЕЙ АКТИВНОСТИ РЕАКЦИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ С ЦИТОСТАТИКАМИ И МЕТОДЫ ИХ ОЦЕНКИ В.И.Кресюн, В.В.Костюшов, О.Л.Тимчишин, Л.А.Костюшова, В.В.Морозкин, В.В.Годован	60
ВЛИЯНИЕ ФТОРУРАЦИЛА И ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ НА ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ КРОВОТОК У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА Ю.А.Винник, М.А.Георгиянц, А.Н.Калантай, Кунле Эфуннуга	65
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ У БОЛЬНЫХ С АСИМПТОМНОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА А.Н.Шелест	70

CONTEMPORARY APPROACHES TO THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION N.I.Yabluchansky, A.V.Bilchenko, E.P.Kamenskaya	74
POTENTIAL BENEFITS OF β -BLOCKADE IN HEART FAILURE L.B.Balkova	78
THE EFFECT OF EDNIT AND ANDEKALIN ON CEREBRAL BLOOD SUPPLY, DIASTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE AND KININ BLOOD SYSTEM IN JOINT AND SEPARATE ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH CEREBROISCHEMIC FORM OF ARTERIAL HYPERTENSION I.L.Kechin	82
TOLERANCE TO NITRATES: SOLUTION OF THE PROBLEM? O.P.Viktorov, L.G.Voronkov	87
A NEW MEDICINAL PREPARATION "TEKOM" Yu.I.Feshchenko, V.K.Gavrisyuk, A.I.Yachnik, N.A.Morozova, S.I.Leshchenko, Ya.O.Dzyublyk	90
EXPERIENCE OF CLINICAL APPLICATION OF A NEW DOMESTIC PREPARATION "EKONAZOL-LK" IN GYNAECOLOGY O.V.Grishchenko, N.V.Bezdetko	93
USING OF THE PREPARATIONS "POSTERIZAN" AND "POSTERIZAN FORTE" IN THE TREATMENT OF HEMORRHOID AND ITS COMPLICATIONS Yu.S.Loizinsky	96
EFFECTIVITY OF KAVINTON IN THE TREATMENT OF CEREBROVASCULAR LESIONS IN THE PERSONS SUFFERED FROM IONIC INFLUENCE OF RADIATION AFTER THE ACCIDENT AT THE CHERNOBYL NUCLEAR POWER PLANT P.V.Voloshin, T.S.Mishchenko, A.V.Zaychenko, T.V.Kryzhenko, T.P.Boyko, I.T.Slyusarenko	98
GENETIC ENGINEERING ALPHA-2-RECOMBINANT INTERFERON (LAFERON) IN THE COMPLEX TREATMENT OF CYTOMEGALOVIRAL INFECTION L.A.Khodak, L.A.Panchenko, I.I.Kirichenko	102
LIPOVIT IS A NEW HOME OINTMENT WITH ANTI-INFLAMMATORY AND WOUND-HEALING ACTIVITY I.I.Mavrov, Ya.F.Kutasevich, I.A.Oleynik, A.I.Tikhonov, A.M.Kotenko, N.V.Zhivora, O.V.Tkachova	105
ABOUT CONTROL CLINICAL TRIALS OF FLURENIZID E.A.Tkach, L.M.Litvin, L.I.Petrukh, N.R.Grechukha	109
THE CRYOPRESERVATION OF ADRENOCORTICAL TISSUE AND ITS USAGE IN THE CLINIC T.P.Bondarenko, Ye.I.Legach	112
BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF CREATION OF THE MILD VAGINAL MEDICINAL FORMS WITH ANTICANDIDOSIS ACTIVITY V.A.Golovkin, A.V.Golovkin, V.P.Fedotov	119
EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF LIDOCAIN' ABSORPTION IN AN INTESTINES OF THE ANIMALS AND VOLUNTEERS Le Tronh Tuan, May Tat To	123

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ Н.И.Яблuchанский, А.В.Бильченко, Э.П.Каменская	74
ПОТЕНЦИАЛЬНО ПОЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЕТА- БЛОКАДЫ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ Л.Б.Балковая	78
ВЛИЯНИЕ ЭДНИТА И АНДЕКАЛИНА НА МОЗГОВОЙ КРОВОТОК И ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И КИНИНОВУЮ СИСТЕМУ КРОВИ ПРИ РАЗДЕЛЬНОМ И СОВМЕСТНОМ РАЗОВОМ ПРИМЕНЕНИИ У БОЛЬНЫХ ЦЕРЕБРОИШЕМИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И.Л.Кечин	82
ТОЛЕРАНТНОСТЬ К НИТРАТАМ: РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ? О.П.Викторов, Л.Г.Воронков	87
НОВЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ "ТЕКОМ" Ю.И.Фешенко, В.К.Гаврисюк, А.И.Ячник, Н.А.Морозова, С.И.Лешенко, Я.А.Дзюблик	90
ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА "ЭКОНАЗОЛ-ЛХ" В ГИНЕКОЛОГИИ О.В.Грищенко, Н.В.Бездетко	93
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ "ПОСТЕРИЗАН" И "ПОСТЕРИЗАН ФОРТЕ" В ЛЕЧЕНИИ ГЕМОРРОЯ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ Ю.С.Лозинский	96
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАВИНТОНА В ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ П.В.Волошин, Т.С.Мищенко, А.В.Зайченко, Т.В.Крыженко, Т.П.Бойко, И.Т.Слюсаренко	98
ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЙ АЛЬФА-2-РЕКОМБИНАНТНЫЙ ИНТЕРФЕРОН (ЛАФЕРОН) В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ Л.А.Ходак, Л.А.Панченко, И.И.Кириченко	102
ЛИПОВИТ — НОВАЯ ОТЕЧЕСТВЕННАЯ МАЗЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ И.И.Мавров, Я.Ф.Кутасевич, И.А.Олейник, А.И.Тихонов, А.М.Котенко, Н.В.Живора, О.В.Ткачова	105
О КОНТРОЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ ФЛЮРЕНИЗИДА Е.А.Ткач, Л.М.Литвин, Л.И.Петрух, Н.Р.Гречуха	109
КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЕ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЙ ТКАНИ И ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КЛИНИКЕ Т.П.Бондаренко, Е.И.Легач	112
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ МЯГКИХ ВАГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С АНТИКАНДИДОЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В.А.Головкин, А.В.Головкин, В.П.Федотов	119
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВСАСЫВАНИЯ ЛИДОКАИНА В КИШЕЧНИКЕ НА ЖИВОТНЫХ И ЛЮДЯХ Ле Тронг Туан, Май Тат То	123

**BIOLOGICAL PHARMACY — THE ASPECTS
OF THE CONTEMPORARY THEORY
OF THE OPTIMAL PRODUCTION AND
USE OF MEDICINES**

I.M.Pertsev, I.A.Zupanets 128

**TO THE QUESTION OF THE SOLID MEDICINAL
FORMS CREATION BASED ON THE PRODUCTS
OF APICULTURE**

A.I.Tikhonov, S.A. Tikhonova, M.L.Syatynya,
T.V.Kalinichenko, I.A.Sokurenko. 133

**PROSPECTS OF THE CREATION OF THE ORIGINAL
PREPARATIONS ON THE BASIS OF PLANT
INHIBITORS FERMENTS**

N.F.Maslova, S.I.Dikhtyarev, Zh.A.Lyubetskaya,
I.V.Kuznetsova, T.N.Nosalskaya, L.N.Korchagina,
V.N.Sukhinin, L.A.Sichkar 141

**CHANGES OF IMMUNOREACTIVITY VALUES
IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS
AS A RESULT OF COMPLEX THERAPY
WITH THE USE OF ECHINACEA PURPUREA
PREPARATIONS**

T.P.Garnik. 145

**LECTINS OF MEDICINAL HERBS AS
PHARMACOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES**

I.S.Karpova, N.V.Koretska, V.M.Rimsha 148

**STUDY OF THE REGENERATING AND
ANTI-ULCEROUS ACTIVITY OF THE TINCTURE
OF THE LEAVES OF WALNUT**

L.N.Maloshtan, A.G.Bashura, T.N.Kovaleva 153

**A NEW APPROACH TO THE
PSYCHOPHARMACOTHERAPY OF DEPRESSIONS**

L.A.Gromov, Vl.Ya.Pishel, V.Ya.Pishel 157

**PRECLINICAL STUDY OF A NEW
COMBINED PREPARATION
"DINALGIN"**

V.V.Shapovalov 160

**EXPERIMENTAL STUDY OF HEART-
PROTECTION PROPERTIES OF SUBSTANCE
AND TABLETS OF ELLAGIC ACID
ON THE MODEL OF CHRONIC
ETHANOL-FURAZOLIDON
CARDIOMYOPATHY IN RATS**

L.V.Yakovleva, E.M.Gorban, I.A.Zupanets,
O.K.Ivakhnenko, T.S.Sakharova 160

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦИЯ —
СОВРЕМЕННАЯ ТЕОРИЯ ОПТИМАЛЬНОГО
ПРОИЗВОДСТВА И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ЛЕКАРСТВ**

И.М.Перцев, И.А.Зупанец 128

**К ВОПРОСУ РАЗРАБОТКИ ТВЕРДЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ
ПРОДУКТОВ ПЧЕЛОВОДСТВА**

А.И.Тихонов, С.А.Тихонова, М.Л.Сятыня,
Т.В.Калиниченко, И.А.Сокуренок 133

**ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ОРИГИНАЛЬНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ
РАСТИТЕЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ФЕРМЕНТОВ**

Н.Ф.Маслова, С.И.Дихтярев, Ж.А.Любецкая,
И.В.Кузнецова, Т.Н.Носальская, Л.Н.Корчагина,
В.Н.Сухинин, Л.А.Сичкарь. 141

**ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ
РЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ
ГЕПАТИТАМИ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОЙ
ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ
ЭХИНАЦЕИ**

Т.П.Гарник 145

**ЛЕКТИНЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ КАК
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА**

И.С.Карпова, Н.В.Корецкая, В.М.Римша 148

**ИЗУЧЕНИЕ РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЙ И
ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ АКТИВНОСТИ НАСТОЙКИ
ЛИСТА ОРЕХА ГРЕЦКОГО**

Л.Н.Малоштан, А.Г.Башура, Т.Н.Ковалева 153

**НОВЫЙ ПОДХОД К ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ
ДЕПРЕССИЙ**

Л.А.Громов, Вл.Я.Пишель, В.Я.Пишель. 157

**ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НОВОГО
КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА
"ДИНАЛЬГИН"**

В.В.Шаповалов 160

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ
КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ
СУБСТАНЦИИ И ТАБЛЕТОК ЭЛЛАГОВОЙ
КИСЛОТЫ НА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ЭТАНОЛ-ФУРАЗОЛИДОНОВОЙ
КАРДИОМИОПАТИИ У КРЫС**

Л.В.Яковлева, Е.Н.Горбань, И.А.Зупанец,
А.К.Ивахненко, Т.С.Сахарова 163

BIOLOGICAL PHARMACY — THE ASPECTS OF THE CONTEMPORARY THEORY OF THE OPTIMAL PRODUCTION AND USE OF MEDICINES I.M.Pertsev, I.A.Zupanets	128
TO THE QUESTION OF THE SOLID MEDICINAL FORMS CREATION BASED ON THE PRODUCTS OF APICULTURE A.I.Tikhonov, S.A. Tikhonova, M.L.Syatnya, T.V.Kalinichenko, I.A.Sokurenko.	133
PROSPECTS OF THE CREATION OF THE ORIGINAL PREPARATIONS ON THE BASIS OF PLANT INHIBITORS FERMENTS N.F.Maslova, S.I.Dikhtyarev, Zh.A.Lyubetskaya, I.V.Kuznetsova, T.N.Nosalskaya, L.N.Korchagina, V.N.Sukhinin, L.A.Sichkar.	141
CHANGES OF IMMUNOREACTIVITY VALUES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS AS A RESULT OF COMPLEX THERAPY WITH THE USE OF ECHINACEA PURPUREA PREPARATIONS T.P.Garnik.	145
LECTINS OF MEDICINAL HERBS AS PHARMACOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES I.S.Karpova, N.V.Koretska, V.M.Rimsha	148
STUDY OF THE REGENERATING AND ANTI-ULCEROUS ACTIVITY OF THE TINCTURE OF THE LEAVES OF WALNUT L.N.Maloshtan, A.G.Bashura, T.N.Kovaleva	153
A NEW APPROACH TO THE PSYCHOPHARMACOTHERAPY OF DEPRESSIONS L.A.Gromov, Vl.Ya.Pishel, V.Ya.Pishel	157
PRECLINICAL STUDY OF A NEW COMBINED PREPARATION "DINALGIN" V.V.Shapovalov	160
EXPERIMENTAL STUDY OF HEART- PROTECTION PROPERTIES OF SUBSTANCE AND TABLETS OF ELLAGIC ACID ON THE MODEL OF CHRONIC ETHANOL-FURAZOLIDON CARDIOMYOPATHY IN RATS L.V.Yakovleva, E.M.Gorban, I.A.Zupanets, O.K.Ivakhnenko, T.S.Sakharova	160

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦИЯ — СОВРЕМЕННАЯ ТЕОРИЯ ОПТИМАЛЬНОГО ПРОИЗВОДСТВА И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВ И.М.Перцев, И.А.Зупанец	128
К ВОПРОСУ РАЗРАБОТКИ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ ПЧЕЛОВОДСТВА А.И.Тихонов, С.А.Тихонова, М.Л.Сятыня, Т.В.Калиниченко, И.А.Сокуренок	133
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ОРИГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ФЕРМЕНТОВ Н.Ф.Маслова, С.И.Дихтярев, Ж.А.Любецкая, И.В.Кузнецова, Т.Н.Носальская, Л.Н.Корчагина, В.Н.Сухинин, Л.А.Сичкарь.	141
ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ЭХИНАЦИИ Т.П.Гарник	145
ЛЕКТИНЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ КАК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА И.С.Карпова, Н.В.Корецкая, В.М.Римша	148
ИЗУЧЕНИЕ РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЙ И ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ АКТИВНОСТИ НАСТОЙКИ ЛИСТА ОРЕХА ГРЕЦКОГО Л.Н.Малоштан, А.Г.Башура, Т.Н.Ковалева	153
НОВЫЙ ПОДХОД К ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ ДЕПРЕССИЙ Л.А.Громов, Вл.Я.Пишель, В.Я.Пишель	157
ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА "ДИНАЛЬГИН" В.В.Шаповалов	160
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ И ТАБЛЕТОК ЭЛЛАГОВОЙ КИСЛОТЫ НА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭТАНОЛ-ФУАЗОЛИДОНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У КРЫС Л.В.Яковлева, Е.Н.Горбань, И.А.Зупанец, А.К.Ивахненко, Т.С.Сахарова	163



ВЕЛЬМИШАНОВНІ ЧИТАЧІ!

Ви тримаєте в руках позачерговий випуск журналу "Клінічна фармація", номер, присвячений історичній події — *V Національному з'їзду фармацевтів України*.

З'їзд присвячений винятково важливому питанню — визначенню завдань і шляхів розвитку фармацевтичної галузі України, формуванню системи цілей і пріоритетів за основними напрямками фармації. Організатори з'їзду — *Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія наук, Академія медичних наук, Фармацевтична асоціація, Державна акціонерна компанія "Ліки України" та Українська фармацевтична академія*, а також наші шановні делегати та гості поставили за мету розробку, обговорення і впровадження концепції розвитку фармацевтичної науки, практики та освіти в Україні в сучасних умовах.

У контексті галузевої програми "*Фармація-2005*", проект якої буде обговорюватись на асамблеї в рамках з'їзду, неможливо не торкнутися питання формування єдиного інформаційного поля фармації та медицини, яке, безумовно, включає періодичні наукові фахові видання.

Пройшло вже два роки з моменту виходу в світ першого номера журналу "Клінічна фармація". За цей час наше видання знайшло свого читача в Україні та за її межами серед науковців, лікарів, провізорів, клінічних провізорів, організаторів системи охорони здоров'я і посіло гідне місце в єдиному інформаційному полі фармації та медицини.

Два роки існування — це вагомий привід для підведення деяких підсумків, окреслення сучасних тенденцій і основних шляхів подальшого розвитку. Перший і єдиний в Україні журнал з проблем клінічної фармації заснований за ініціативою Міністерства охорони здоров'я України, Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України та Української фармацевтичної академії. Наш вуз має своє видавництво і є видавцем всеукраїнської газети "Ліки і здоров'я", а також трьох наукових журналів, визнаних ВАК України з фармацевтичних, хімічних та медичних наук, а саме: "Вісник фармації" (видається з 1993 р.), "Клінічна фармація" (видається з 1997 р.), "Фізіологічно активні речовини" (видається з 1966 р.).

Редакція журналу "Клінічна фармація" своєю основною метою вважає розвиток і впровадження трьох основних напрямків діяльності.

По-перше, це необхідність розповсюдження найновішої актуальної ексклюзивної наукової інформації у світі фармації та медицини. Така інформація надається в постійних та змінних рубриках, зокрема:

- організаційні аспекти клінічної фармації;*
- клінічна фармакологія та фармакотерапія;*
- клінічні випробування;*
- доклінічне вивчення лікарських препаратів;*
- клініко-фармацевтичні аспекти створення фітопрепаратів;*
- інформаційні технології в клінічній фармації;*
- клінічні аспекти хіміко-токсикологічних досліджень;*
- проблеми біофармації, фармакокінетика, біоеквівалентність;*
- лекції з клінічної фармації;*

проблеми сучасної терапевтичної корекції порушень, наприклад, у гастроентерології, ревматології, кардіології, неврології.

По-друге, це сприяння розвитку нової спеціальності "Клінічна фармація". З 1999 року в Українській фармацевтичній академії вперше за всю історію фармацевтичної освіти України та країн СНД розпочинається підготовка спеціаліста з фармації нового покоління — клінічного провізора. 20-річний досвід економічно розвинутих країн переконливо доводить доцільність і необхідність підготовки в сучасних умовах висококваліфікованого фахівця, який повною мірою володіє всебічними знаннями про ліки і в той же час обізнаний у терапії, що дозволяє більш раціонально використовувати величезний арсенал лікарських засобів. Матеріали, які висвітлюють проблеми фармацевтичної та медичної освіти, зокрема, проблеми клінічної фармації, регулярно подаються на сторінках журналу.

По-третє, це можливість надання необхідної реальної допомоги молодим науковцям, які подають свої матеріали до редакції. Ці матеріали підлягають незалежному подвійному рецензуванню членами редакційної колегії та редакційної ради, серед яких 2 академіки НАН та АМН України, 7 академіків АМН України, 2 члени-кореспонденти НАН України, 3 члени-кореспонденти АМН України, 30 докторів наук. Зауваження таких видатних вчених щодо статей авторів ми розглядаємо як реальну допомогу їм у створенні наукових робіт, що відповідають вимогам часу.

Редакційна колегія журналу постійно працює з авторами, залучає до співпраці провідних учених медицини і фармації. Наші зусилля та наполегливість були відмічені Вищою атестаційною комісією України журнал "Клінічна фармація" включений до переліку видань з медичних та фармацевтичних наук, в яких можуть публікуватись результати дисертаційних робіт.

Два роки ми йшли до такого визнання і тепер з повною відповідальністю можемо говорити про те, що наші автори одержали очікуване визнання своїх робіт.

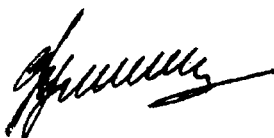
Декілька слів щодо перспектив. Цілком зрозуміло, що діяльність УкрФА з видання наукових

журналів є благодійною і спрямована на усунення дисбалансу між потребою одержувати інформацію та можливістю придбання необхідного видання, який посилюється якісними показниками нашої читачької аудиторії, більшість якої становлять наукові та практичні працівники системи охорони здоров'я з невисоким рівнем прибутків. Але аналіз фінансової діяльності видавництва дозволяє обґрунтовано сподіватись на стабільність процесу видання журналів. Ми звертаємось до наших постійних читачів та авторів із закликом "Кожний наш автор — передплатник журналу!". В цьому році наші постійні передплатники безкоштовно одержать довідник **"Основи внутренних болезней"** (И.А.Зупанец, В.Н.Коваленко, Н.В.Бездетко, С.Б.Попов, А.В.Жмуро, В.В.Прописнова. — Х., Прапор, Издательский центр УкрФА, 1999. — 82 с.), а передплатники франкомовних країн — **"Formulaire universel"** (S.M.Drogovoz, I.A.Zupanets, N.V.Bezdetko, A.V.Zaychenko, S.B.Popov. — Х., Видавництво УкрФА, 1999. — 68 с.), а також вони одержать ексклюзивне право на придбання за собівартістю монографії **"Остеоартроз. Консервативна терапія"** / За ред. М.О.Коржа, Н.В.Дедух, І.А.Зупанця. — Х., Прапор, 1999. — 336 с.). Ці видання, безумовно, стануть у нагоді спеціалістам медикам, провізорам, клінічним провізорам.

Ми регулярно переглядаємо склад членів редакційної колегії і проводимо роботу по залученню фахівців зарубіжних країн. Так, у 1999 році була одержана згода на співпрацю від F.Dellmour з Австрії та З.Димитрової з Болгарії. Це розширює коло наших потенційних читачів і дозволяє своєчасно обмінюватись інформацією з іноземними партнерами. Редакція постійно працює над питанням входження журналу до Ради 500 біомедичних видань світу, одержання ISSN, видання тематичних спецвипусків, над проблемами поглиблення та розширення тематики, підвищення рівня поліграфічного оформлення видання.

Ми впевнено дивимось у майбутнє, підставою для цього є збільшення обсягу передплати, яка здійснюється через Укрпошту, комерційні фірми, що займаються кур'єрською доставкою, та через редакцію, і, як наслідок, зростання тиражу.

З повагою, головний редактор
доктор мед. наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України



І.А.Зупанець

РОЛЬ УРОДЖЕНОЇ ТА СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ В РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТАХ

Р.В.Богатирьова

Міністерство охорони здоров'я України

Ключові слова: уроджена та спадкова патологія; репродуктивні втрати; уроджені вади розвитку

Для вивчення ролі вродженої та спадкової патології у репродуктивних втратах в Харківській субпопуляції проведене обстеження 11400 сімей репродуктивного віку і 1889 сімей, що мали дітей з уродженою та спадковою патологією. Розроблена система обстеження і аналіз отриманих клініко-генетичних характеристик дозволили визначити чинники ризику для гамето- та ембріогенезу, встановити точний нозологічний діагноз, провести адекватну прекоцепційну профілактику. Використання генетичного підходу до пре- та постнатальної оцінки пробандів у сім'ях з репродуктивними втратами дозволяє підвищити частоту виявлення вроджених вад розвитку в антенатальному періоді онтогенезу з 1,41% до 3,23%.

Багаточисленними дослідженнями було встановлено, що репродукція людини — складний процес переходу від однієї заплідненої клітини до нормально сформованої людини через серію точних генетичних та зовнішньосередовищних взаємодій. З порушенням такої складної взаємодії пов'язані репродуктивні втрати, які частіше зустрічаються у половині нормальних репродуктивних ефектів [9]: лише половина усіх зачатъ досягає стадії розвитку, сумісної з життям після народження, 15-20% мертвонароджень мають великі вроджені вади розвитку (ВВР), а 2-3% живонароджених мають дефекти, які легко розпізнаються [10]. Було встановлено, що процес раннього розвитку відбувається під впливом експресії генів, зконцентрованих у специфічних групах — патернах розвитку; мутації в цих високо консервативних генах пов'язані з відносно м'яким фенотипічним ефектом. Саме тому існує багато спадкових захворювань, які проявляються зовнішньо легкими формами, але несуть у собі потенційно високий ризик для на-

щадків, особливо в умовах зміни середовища [4].

Наше дослідження передбачало необхідність інтеграції генетики та перинатології. Ще сьогодні в боротьбі за народження здорової дитини ми віддаємо перевагу пренатальній діагностиці — одному з напрямків позитивної еugenіки. Але світові дані свідчать про необхідність використання інформації, отриманої під час пренатальної діагностики, не тільки для евтаназії, а й для лікування плоду. Цей напрямок у нашій країні вперше почали розвивати академік О.М.Лук'янова, професор І.Ю.Гордієнко в НДІПАГ та професор О.Я.Гречаніна в Харківському міжобласному медико-генетичному центрі (ХММГЦ). Відношення до плоду як до пацієнта, а до батьків як до носіїв індивідуальної генетичної інформації дає можливість забезпечити майбутній дитині сприятливі умови розвитку.

Мета нашого дослідження полягала у вивченні можливостей діагностики генетично обумовлених репродуктивних втрат для первинної і вторинної профілактики.

Матеріали та методи

Було проведене безвибіркове обстеження 11400 сімей репродуктивного віку (контрольна група) та 1889 сімей, які мали дітей з уродженою і спадковою патологією Харківської субпопуляції (основна група).

Результати та їх обговорення

Були виділені 35,9% сімей підвищеного генетичного ризику репродуктивних втрат. Привертає увагу той факт, що в основній групі похилий репродуктивний вік подружжя визначився як фактор ризику вродженої та спадкової патології. І хоча це не нові уявлення, частота таких шлюбних пар досягає загалом 15% і характеризується появою нового популяційного ефекту подвійного ризику — жінка до 17 років, чоловік — після 40 років. Цей ефект, на нашу думку, відображає соціальний статус та демографічні особливості сучасної популяції. В популяції, що вивчалась, привертає увагу малий середній розмір сім'ї, в основній групі в 4 рази частіше зустрічається спадкова обтяженість. Відмічено, що 51,57% сімей з уродженою та спадковою патологією

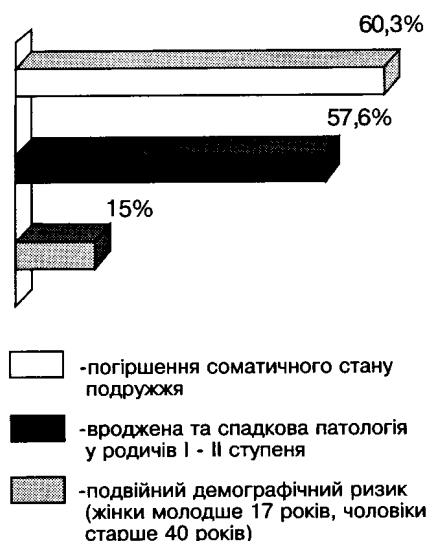


Рис. 1. Головні причини росту ВВР в Україні в сучасних умовах

мали родичів першого-другого ступеня споріднення з репродуктивними втратами. Цей факт не може не зацікавити, бо потребує обізнаності всіх лікарів у генеалогічному аналізі. Актуальна на сьогодні і проблема материнсько-плодової інфекції, яка нерідко починається на перших етапах ембріогенезу і в півтори рази частіше зустрічається в основній групі. Саме від цього можна очікувати погіршення умов реалізації генотипу у фенотип, або прямої тератогенної дії. Та обставина, що полігідрамніон зустрічається в основній групі в 10 разів частіше, підкреслює питому вагу в цій патології не лише ВВР, але й материнсько-плодової інфекції. Обстеження сімей з популяції підкреслили значення і шлюбного радіусу, і професійної шкідливості, і загрози переривання вагітності, і місяця зачаття для виникнення вродженої та спадкової патології.

Погіршення стану здоров'я подружжя, 60,3% якого мають ті чи інші соматичні, нервові або ендокринні порушення, є характерною рисою сьогодення (рис. 1). Разом з тим, за допомогою генеалогічного аналізу ми традиційно визначаємо кількість спадкової патології в попередніх поколіннях, але не переносимо цей підхід на сучасні сім'ї репродуктивного віку. Оцінка стану здоров'я подруж-

жя в популяції, яка вивчалась, показала одночасне ураження декількох органів і систем, що потребує диференційної діагностики між наслідком плейотропної дії гену та одночасним ураженням багатьох органів негенетичними захворюваннями. Не можна не погодитися з Т.І.Бужієвською (1997), яка вважає, що діти з ВВР не завжди перші хворі зі спадковою патологією в родині, їх батьки мають ознаки м'яких форм, але ми ще не навчилися адекватно їх оцінювати. Наше припущення ми проаналізували на прикладі розповсюджені в регіоні патології — факоматозів — спадкових мезодермальних порушень, які в регіоні обстеження були виявлені у 8,2% хворих з ураженням ЦНС. Л.В.Молодан [6] встановила, що факоматози, незважаючи на яскраві клінічні прояви, недооцінюються лікарями як спадкова патологія. Ми визначили, що 51,4% хворих мають прояви факоматозів від народження до 10 років. З 263 хворих, які знаходяться у нас на обліку, лише 5,93% були діагностовані фахівцями для направлення до медико-генетичного центру (МГЦ). Ми звернули увагу на те, що хворі на факоматози найчастіше направлялись до центру у зв'язку з ураженням ЦНС і лише 8,36% хворих — у зв'язку з репродуктивними втратами: невиношуванням вагітності, ранньою дитячою смертністю, народженням мертвих дітей. Після детального ознайомлення з сім'ями цих пацієнтів та проведення генеалогічного аналізу ми виявили високу питому вагу репродуктивних втрат у таких сім'ях, а саме: 37,3% родоводів були обтяжені безпліддям, мимовільними викиднями, мертвонародженням та ранньою дитячою смертністю, що свідчить про суттєвий вплив факоматозів на репродуктивну функцію сім'ї і саме тому вони потребують ранньої діагностики.

З метою оцінки впливу на репродуктивні втрати моногенних хвороб ми провели дослідження питомих ваг найбільш розповсюдженої спадкової моногенної пато-

логії нервової системи. Отримані дані свідчать про невпинне зростання питомих ваг сімей з патологією ЦНС серед усіх сімей, що зверталися до МГЦ ($p < 0,01$ при порівнянні основної та контрольної груп). В усіх групах домінували хворі діти віком від 1 до 14 років (50-55%), причому їх кількість зростала з кожним роком від 21,5% до 48,8% ($p < 0,01$). Таке ж зростання відмічалось і щодо дітей грудного віку (від 26,6% до 56,0%; $p < 0,01$). Це свідчить про велику питому вагу вроджених форм патології нервової системи, що маніфестують у перинатальному періоді або у ранньому дитячому віці. Разом з тим, більш повна картина хвороби спостерігається у дітей старшого віку, що і призводить до репродуктивних втрат у дорослих. Завдяки тому, що в регіоні, який вивчався, в кожній клініці працює лікар-генетик МГЦ, ми змогли проаналізувати питому вагу ушкоджень ЦНС у перинатальному періоді онтогенезу. Нам вдалося знайти статистично значуще підвищення з 41,0% до 78,0% кількості спадковозумовленої патології серед перинатальних енцефалопатій. Привертають увагу дані стосовно рівня діагнозів уражень нервової системи, які були встановлені до направлення до МГЦ. Так, при ВВР ЦНС однакові діагнози були визначені у 25-50% випадків, при синдромальних формах ураження ЦНС відповідність діагнозів складала лише 5-10%. Ми вивчили вплив соматогенетичного дослідження з синдромологічним аналізом і використанням сучасних технологій у проведенні цього методу дослідження на кількість нозологічних форм спадкових і вроджених хвороб ЦНС у контрольній та основній групах. Отримані дані показали, що кількість класів хвороб у контрольній групі складала 23, а в основній — 42.

Розроблена нами система обстеження сімей з репродуктивними втратами дозволила провести комплексну оцінку подружжя. Дані стосовно популяції, що вивчалась, знайшли підтвердження і в групі обстежених з мимовільни-

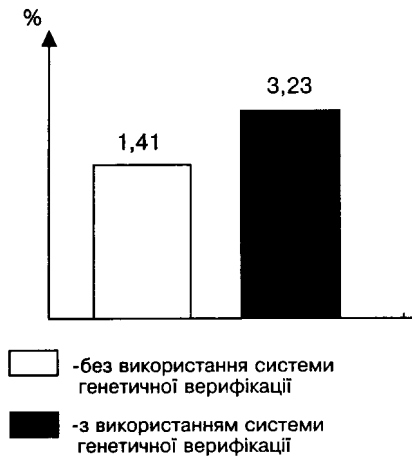


Рис. 2. Частота виявлення ВВР у залежності від рівня медико-генетичної допомоги

ми викиднями. Було відмічено збільшення кількості батьків юного віку з 0,39% у 1984 році до 1,12% у 1997 році та літнього віку — з 7,66% у контролі до 10,05% — в основній групі. Слід зазначити, що кількість чоловіків літнього віку зросла з 11,03% до 18,16%. Це підтверджує наявність у субпопуляції подвійного ризику появи дітей з уродженою та спадковою патологією внаслідок збільшення питомої ваги молодих та літніх батьків. Нашу увагу привернули дані щодо кількості ВВР плоду в сім'ях з мимовільними викиднями. Стосовно них ми проводили цілеспрямоване соматогенетичне дослідження з синдромологічним аналізом як пре-, так і післянатально і зкореговане медико-генетичне обслуговування цих сімей, що привело, на нашу думку, до зменшення кількості ВВР у плодів в основній групі сімей з мимовільними викиднями з 3,16% до 2,16% при загальному зростанні в Харківській популяції за останні 8 років спонтанних абортів у 3,7 рази. Останній факт свідчить про переміщення дії природного відбору на більш ранні етапи онтогенезу, більш глибоке ушкодження процесів кодування та реалізації генетичної інформації. Посилення обтяженості родоходу сімей з репродуктивними втратами різними видами соматичної, ендокринної та онкологічної патології, спадковими хворобами, спонтанними

абортами підкреслює збільшення генетичного навантаження серед населення, накопичення патологічних генів, посилення ефекту антиципації протягом трьох поколінь. Саме тому особливого значення набуває верифікація діагнозу в сім'ях з репродуктивними втратами (рис. 2).

У відповідності з розробленою системою нами був верифікований кожний випадок ВВР у 1995-1997 рр., у період, коли була запроваджена ця система. Використання системи верифікації діагнозу супроводжувалось організаційною системою — тривірневим ультразвуковим пренатальним скринінгом та дворівневим клінічним обстеженням пробанду, зворотнім скринінгом "плід—батьки", який дозволяв виявляти неповну пенетрантність, "м'які" експресивність та носійство форми множинних ВВР (МВВР) хромосомної та генної природи, що призвели до перинатальних втрат.

На особливу увагу заслуговують дані, отримані внаслідок втручання лікаря-генетика в проведення перинатальних розтинів. У 1995 році були зроблені 544 перинатальні розтини. Серед них пробанди з ВВР склали 174 (31,99%), частота ВВР серед перинатальних розтинів складала 319,9:1000. Абортуси з ВВР склали 88 (50,57%), частота ВВР серед перинатальних розтинів — 15,88% або 158,8:1000. Серед перинатальних розтинів мертвороджених та померлих дітей з ВВР було 86 (49,43%), а частота їх дорівнювала 15,52% або 155,2:1000.

Найбільшу питому вагу серед перинатальних розтинів складають МВВР (66,09% у 1995 р. та 61,47% у 1996 р., частота їх відповідно 207,6:1000 та 119,0:1000). Нозологічна форма патологоанатомом без генетика не визначається, а це означає, що в жодному випадку МВВР не може бути проведено адекватне медико-генетичне консультування. Лише у випадку, коли ми використовуємо систему верифікації, з'являються точні нозологічні діагнози з різним характером успадкуван-

ня, що впливає на ступінь ризику для сім'ї, вибір засобів профілактики та запровадження прекоцепційної профілактики. Саме тому система верифікації дозволяє занести інформацію про ВВР до генетичного реєстру і на його підставі визначити загальне генетичне навантаження популяції, що має велике теоретичне і практичне значення.

Ми перевірили специфічність і чутливість ультразвукової пренатальної діагностики ВВР: вони склали відповідно 94% та 95%. Але порівняння питомої ваги МВВР серед перинатальних розтинів у 1995 році (66,09%) та питомої ваги МВВР, пренатально діагностованих у тому ж році (38,17%), показало, що 28% МВВР додається до реєстру лише за рахунок уточнюючої діагностики при використанні системи верифікації після розтину померлої дитини або плоду та тривірневого скринінгу. Визначений пренатально діагноз вже мав здебільшого конкретну нозологічну форму при використанні системи верифікації, а при порівнянні з контрольною групою, в якій система верифікації ще не була впроваджена, точний нозологічний діагноз визначався лише у 10% розтинів через тривалий час, коли сім'я протрапляла до МГЦ, і для цього використовувався лише архівний матеріал документів.

Для вивчення ефективності системи верифікації на ранніх етапах онтогенезу в другому триместрі вагітності та серед мертвороджених і померлих новонароджених ми провели аналіз структури ВВР після розтинів абортусів.

Як свідчать наведені дані, МВВР мають високу питому вагу вже в другому триместрі вагітності. Це свідчить про досить ранній маніфест клінічної картини МВВР і разом з тим про можливість їх ранньої нозологічної діагностики. Таким чином, пренатальний генетичний реєстр МВВР можливий вже з другого триместру, а при хромосомних хворобах — з першого.

Порівняння частоти ВВР серед перинатальних розтинів, яка

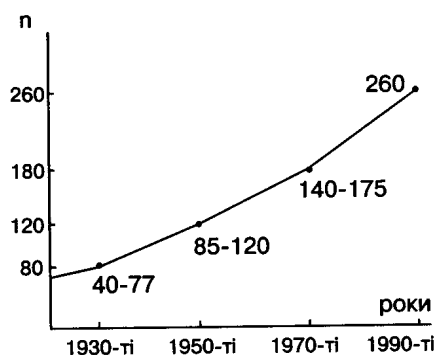


Рис. 3. Динаміка ВВР серед перинатальних розтинів у Харківській субпопуляції: n — кількість ВВР на 1000 перинатальних розтинів

склала 255,6:1000 у Харківській субпопуляції, за деякими літературними даними відбиває зростання кількості ВВР серед перинатальних розтинів. Так, у роботах І.В.Давидовського (1928-1933) та В.Д.Цинзерлінга (1935) цей показник складав 40-77:1000, у 50-х роках він зріс до 85-120:1000 (Л.М.Балховитинова, 1966), у 70-х роках цей показник досягнув 140-175:1000 [5]. При порівнянні з нашими даними відмічається 5-кратне зростання частоти ВВР за 60 років (рис. 3). Для підтвердження цього факту в Харківській субпопуляції на підставі первинної документації ми проаналізували 489 перинатальних розтинів, зроблених у 1979 році. При цьому було виявлено 49 пробандів з ВВР, що складає 100,2:1000 і підкреслює зростання частоти ВВР серед перинатальних розтинів у 2,5 рази за 17 років. Факторами, які на нашу думку

привели до такого зростання, є забруднення навколишнього середовища з його мутагенним і тератогенним впливом, поширення контакту населення з радіаційними та хімічними мутагенами, не завжди виправдане збереження вагітності, в якій присутня загроза переривання, пов'язана з генетичною неповноцінністю плоду в значній більшості випадків, та розповсюдження гетерозиготних носіїв спадкової патології. Наслідком цього, безумовно, є погіршення як соматичного, так і репродуктивного здоров'я населення [1, 3, 7, 8]. Але запровадження системи первинної та вторинної профілактики вродженої і спадкової патології на протязі тривалого часу в Харківській субпопуляції привело до позитивної динаміки в частоті цієї патології. Така ж тенденція спостерігається і в динаміці перинатальної смертності.

ВИСНОВКИ

1. Вивчення 11400 сімей репродуктивного віку та 1889 сімей з уродженою та спадковою патологією Харківської субпопуляції дозволило встановити, що 35,9% з них належать до підвищеного генетичного ризику репродуктивних втрат.

2. Аналіз клініко-генетичних характеристик сімей з репродуктивними втратами дозволив встановити збільшення питомої ваги батьків юного та літнього репродуктивного віку, що призводить до зростання частоти різних форм хромосомної, моногенної та мультифакторіальної патології, які вна-

слідок дії природного відбору елімінуються у вигляді мимовільних викиднів.

3. У популяції, яка вивчалась, відмічене зростання в 3,7 рази за останні 8 років кількості спонтанних абортів, що свідчить про погіршення екологічної ситуації, зростання питомої ваги імуногенетичних та інфекційних чинників, які порушують процеси кодування і реалізації генетичної інформації.

4. Розроблена нами система обстеження сімей з репродуктивними втратами дозволила визначити чинники ризику для гамета- та ембріогенезу, встановити точний нозологічний діагноз, провести адекватну індивідуальну preconцепційну профілактику.

5. Використання генетичного підходу до пре- та постнатальної оцінки пробандів у сім'ях з репродуктивними втратами дозволило більш ніж у 2 рази підвищити частоту виявлення ВВР в антенатальному періоді онтогенезу (з 1,41% до 3,23%).

6. Достовірне зростання частоти виявлення синдромів МВВР при перинатальній діагностиці з 3,32:1000 у контрольній групі до 10,12:1000 в основній групі, зростання удвічі питомої ваги хромосомних хвороб свідчать про підвищення внеску генетичних порушень до репродуктивних втрат.

7. Завдяки пренатальному реєстру ВВР частота їх виявлення в популяції зростає майже вдвічі, що більше відповідає даним світової літератури.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барияк І.Р., Гнатейко О.З. Стан генофонду населення України: проблеми і шляхи його поліпшення: Мат. наук. конф. "Здоров'я та відтворення народу України". — К.: Здоров'я, 1991. — С. 116-120.
2. Барияк І.Р., Сердюк А.М., Стемпурський Ю.М. // Цитологія і генетика. — 1993. — Т. 27, №4. — С. 3-9.
3. Барияк І.Р. Цитогенетичний моніторинг: проблеми і перспективи: Мат. II з'їзду медичних генетиків України. — Львів, 1995. — С. 13.
4. Бужієвська Т.І., Коблянська Г.М., Чайковська Т.Л., Шейко Л.П. Динаміка розповсюдження викиднів та уроджених вад розвитку серед новонароджених у м. Києві: Мат. II з'їзду медичних генетиків України. — Львів, 1995. — С. 27.

5. Лазюк Г.И. *Тератология человека*. — М.: Медицина, 1991. — 479 с.
6. Молодан Л.В. *Клініка, генетика та рання діагностика факоматозів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. — К., 1998. — 24 с.
7. Ромадіна О.В. *Преконцепційна профілактика в умовах сучасної екологічної ситуації: Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. — К., 1994. — 24 с.
8. Сердюк А.М. *Медико-екологічне буття України: реалії та прогнози оцінки: Мат. наук. конф. "Здоров'я та відтворення народу України"*. — К.: Здоров'я, 1991. — С. 72-79.
9. Clayton-Smith J., Donnai D. // *Emery and Rimoin's*. 3-rd ED. — 1996. — №1. — P. 383-394.
10. Knox E.G. *Epidemiology of Congenital Malformations*. Her Majesty's Stationary Office. — London. In book: *Medical Genetic*, 1991. — 459 p.

Адреса для листування: 252021, м. Київ,
вул. Грушевського, 7. Тел. (044) 226-22-05.
Міністерство охорони здоров'я України

Надійшла до редакції 25.05.1999 р.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату **"Мононітросид"** (табл. по 0,02 г) виробництва НВЦ Борщагівського ХФЗ
У хворого 59 років з ХІХС, стенокардією напруги ФК ІІІ, атеросклеротичним кардіосклерозом, СН І-го ст. при проведенні обмежених клінічних випробувань у комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнт отримував тиклід, метопролол) призначення мононітросиду (перорально по 0,02 г двічі на добу) призвело до появи головного болю протягом години після його введення. Корекцію або відміну лікарського засобу не проводили. Для ліквідації негативних реакцій була призначена додаткова терапія, після чого зазначені скарги зникли без наслідків. З анамнезу відомо, що подібна реакція виникала при застосуванні нітросорбиду.

У хворого 57 років з ІХС, стенокардією напруги ФК ІІІ, атеросклерозом аорти та коронарних артерій, СН І-го ст. застосування в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнт отримував аспірин, атенолол) мононітросиду (по 0,02 г перорально двічі на добу) протягом години після прийому виникав головний біль. Препарат не відміняли, дозу не коригували. Призначення додаткової терапії привело до зникнення зазначеної реакції без наслідків. У минулому у хворого подібна реакція спостерігалась при застосуванні нітрогліцерину.

У хворого 59 років з ІХС, стенокардією напруги ФК ІІІ, атеросклерозом аорти та коронарних артерій застосування в комплексній терапії (одночасно пацієнт отримував верапаміл, аспірин) мононітросиду (по 0,02 г перорально двічі на добу) призвело до появи головного болю протягом 1-ої години після його прийому. Препарат не відміняли, дозу не коригували. Після призначення додаткової терапії зазначена реакція зникла без наслідків. У анамнезі у пацієнта подібна реакція виникала на призначення нітрогліцерину.

Інформація надійшла з Інституту кардіології ім. М.Д.Стражеска АМН України (відділення клінічної фармакології).

Про виникнення будь-яких незвичайних реакцій при застосуванні препарату **"Мононітросид"** просимо обов'язково повідомляти Центр побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України за адресою: 252151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5. Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска АМН України, відділення клінічної фармакології — Центр побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України. Тел. (044) 271-75-55.

ГЕННО-ІНЖЕНЕРНИЙ АЛЬФА-2-РЕКОМБІНАНТНИЙ ІНТЕРФЕРОН (ЛАФЕРОН) У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Л.А.Ходак, Л.О.Панченко, І.І.Кириченко*

Харківська медична академія післядипломної освіти
Харківський НДІ мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова*

Ключові слова: цитомегаловірусна інфекція; лікування; лаферон

Доведена терапевтична ефективність лаферону при цитомегаловірусній інфекції (ЦМВІ) за клініко-імунологічними даними, що проявлялось у зменшенні тривалості гарячки, швидкою нормалізацією випорожнень і показників гемостазу. У процесі досліджень була підтверджена доцільність застосування препарату при ушкодженнях шлунково-кишкового тракту і мононуклеозоподібному синдромі цитомегаловірусної етіології. Комплексне лікування хворих на ЦМВІ із застосуванням лаферону переважно впливало на клітинну ланку імунітету, підвищуючи число Т-хелперів. Отриманий лікувальний ефект від застосування лаферону дозволяє рекомендувати його як один з препаратів етіопатогенетичної терапії ЦМВІ у дітей. Результати досліджень дозволили сформулювати фактори, що впливають на ефективність лаферонотерапії.

Цитомегаловірус (ЦМВ) є розповсюдженим збудником, що зумовлює різноманітні форми хвороби у людини, до яких належать материнська-плодова інфекція, патологія у новонароджених і дітей молодшого віку, хронічні захворювання різних органів і систем, вторинні імунodefіцитні стани [4].

Політропність ЦМВ, його тривала персистенція в організмі, здатність спричиняти летальність, особливо в дітей першого року життя, обумовлюють необхідність пошуку ефективних засобів лікування цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ).

Добре відомі сьогодні протівірусні препарати (ацикловір, ганцикловір, фоскарнет та ін.) не мають широкого застосування через значну токсичність і резистентність цитомегаловірусу до них [5-8].

У зв'язку з цим зараз розробляються і апробуються в клінічних умовах протівірусні та імунomodуючі засоби - інтерферо-

ни, що обумовлюють активацію імунних і неспецифічних механізмів захисту. Одним з таких препаратів є лаферон — перший вітчизняний рекомбінантний альфа-2-інтерферон. Він є аналогом інтрону А (США), роферону (Швейцарія), реалдерону (Литва) [1-3].

Ефективність лаферону вивчена на 47 хворих з ЦМВІ віком від одного місяця до восьми років при різних клінічних формах ЦМВІ (ураження шлунково-кишкового тракту, розлади ЦНС, мононуклеозоподібний синдром). Контрольна група була прирівнена за віком та нозологічною формою захворювання. Всі хворі отримали комплексне лікування, складовими якого були дезінтоксикаційна, протизапальна, антибактеріальна терапія, а також біопрепарати, антигістамінні та судинні препарати.

Лаферон призначався у дозі 30-50 МО тис. на 1 кг маси внутрішньом'язово щодня протягом 7-10 днів. При діарейному син-

дромі лаферон використовували ректально у мікроклізмах по 100 тис. МО протягом 3-7 днів.

Найбільш виражений лікувальний ефект був отриманий в групі хворих з ураженням органів шлунково-кишкового тракту.

Використання лаферону дало змогу скоротити тривалість діареї з 9,2 (при традиційній терапії) до 3,8 днів, інтоксикаційного синдрому — з 6,2 днів до 3,2 днів, температурної реакції — з 5,3 днів до 2,9 днів (табл. 1).

За даними табл. 1 відзначалась достовірність різниці в тривалості лихоманки у хворих основної та контрольної груп, а також між різними способами введення лаферону. Більш виражений клінічний ефект отриманий при комбінованому призначенні лаферону внутрішньом'язово + ректально. На тривалість діарейного синдрому має вплив спосіб введення препарату.

Комплексна терапія з застосуванням лаферону сприяла зниженню тривалості антибактеріальної та інфузійної терапії. У групі хворих, лікованих лафероном, тривалість антибактеріальної терапії складала $8,4 \pm 0,44$ днів, в групі порівняння — $11,1 \pm 0,77$ днів

Л.А.Ходак — доцент кафедри дитячих інфекційних захворювань Харківської медичної академії післядипломної освіти

І.І.Кириченко — аспірант Харківського НДІ мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова

Таблиця 1

Клінічні показники ефективності лаферону у хворих, інфікованих ЦМВ, з ураженням шлунково-кишкового тракту

Показники	Лаферон в/м (n = 11)	Лаферон в/м+ректально (n = 9)	Контрольна група (n = 14)	P
Тривалість лихоманки (в днях)	4,3±0,26	2,9±0,33	5,3±0,38	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,01 P ₃ < 0,01
Тривалість діа- рейного син- дрому (в днях)	6,3±0,26	3,8±0,43	9,1±0,5	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,01 P ₃ < 0,05

Примітка. P₁ — достовірність різниці між контрольною групою та групою хворих, лікованих лафероном в/м; P₂ — достовірність різниці між групою хворих, лікованих лафероном в/м + ректально, і контрольною групою; P₃ — достовірність різниці між групами хворих, лікованих лафероном в/м та в/м + ректально.

Таблиця 2

Вплив лаферону на кількість Нб та тромбоцитів

Час використання	Ліковані лафероном		Контрольна група	
	Нб г/л (n=19)	Тромбоцити · 10 ⁹ /л (n=9)	Нб г/л (n=14)	Тромбоцити · 10 ⁹ /л (n=9)
До лікування	104,0±2,7	181,3±1,3	105,0±1,7	180,2±1,1
Після лікування	111,5±1,8	196,2±2,4	103,6±2,1	182,4±1,1
P	< 0,01	< 0,001	> 0,05	> 0,05

Таблиця 3

Вплив лаферону на імунний статус дітей з ЦМВІ (M±m)

Показник	До лікування (n=6)	Після лікування (n = 6)	P
	M±m	M±m	
Т-лімфоцити (CD3) %	44,7±2,3	57,8±1,6	< 0,001
Т-хелпери (CD4) %	29,0±0,76	38,5±1,33	< 0,001
Т-супресори (CD8) %	21,0±0,73	22±1,2	> 0,05
Тх/Тс	1,3	1,8	
В-лімфоцити %	9,90±0,44	10,50±0,29	> 0,05
IgA г/л	1,07±0,09	0,73±0,07	< 0,01
IgG г/л	7,01±0,17	6,15±0,24	< 0,05
IgM г/л	1,08±0,06	1,11±0,07	> 0,05
НК (натуральні кілери) %	7,80±0,90	11,00±1,30	> 0,05

(P<0,01). Продовження інфузійної терапії — 4,1±0,29 і 5,6±0,34 днів (P< 0,01) відповідно.

Позитивна дія лаферону виявлялась у підвищенні кількості тромбоцитів та гемоглобіну за рахунок зниження агресивної дії інфекційного фактора на систему гемостазу (табл. 2).

Відомо, що ЦМВ є слабким індуктором інтерферогенезу. Низька інтерференова відповідь значною мірою визначає розвиток хронічного інфекційного процесу. Тому можливість компенсації дефіциту синтезу ендогенного інтерферону шляхом введення його екзогенних аналогів (реком-

біантних альфа-2-інтерферонів) набуває при ЦМВІ особливого значення.

Був отриманий вірусоспецифічний ефект від застосування лаферону. Після першого курсу лікування у трьох хворих з семи антиген у слині не визначався. Після другого курсу лаферотерапії у п'яти хворих результати обстеження слини на виявлення ЦМК були негативні. Кількість ДНК-ЦМВ, що визначалась за допомогою методу ДНК-гібридизації, зменшилась з $3 \cdot 10^{-2}$ до $3 \cdot 10^{-3}$ мкг / проб (P<0,05).

Комплексна терапія хворих на ЦМВІ із застосуванням лаферону позитивно впливала на клітинну ланку імунітету, при цьому найбільше зростало число Т-хелперів (табл. 3).

Вивчення відносної кількості Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій показало, що найбільш виражених змін зазнали Т-хелпери. Зниження загальної кількості Т-лімфоцитів відбувалось за рахунок числа Т-хелперів; відповідно порушувалось співвідношення між Т-хелперами і Т-супресорами (Тх/Тс = 1,3).

Після лікування із застосуванням лаферону суттєві зміни відбувались в субпопуляції лімфоцитів. Значно зріс рівень загальних Т-лімфоцитів і Т-хелперів. Підвищився рівень натуральних кілерів, відбулися зміни в кількості сироваткових імуноглобулінів. Знизився рівень IgA та IgG. Суттєві зміни в кількості IgM не визначались.

Добрий клінічний ефект лаферону спостерігався при мононуклеозоподібному синдромі. Відмічали стійку нормалізацію температури тела, розмірів печінки, селезінки, клінічного аналізу крові; скорочувалась тривалість перебування хворих у стаціонарі.

Ефективність лаферону багато в чому залежала від ступеня розповсюдження інфекційного процесу, імунологічних змін і термінів інфікування; найменшою його ефективність була при ранньому інфікуванні плоду. Це дозволило нам виділити фактори, які впливають на ефективність лаферотерапії (схема).



Схема. Фактори, які впливають на ефективність лаферонотерапії.

ВИСНОВКИ

1. Беручи до уваги те, що ЦМВ має здатність до персистенції, ми вважаємо за необхідне призначати дітям з ЦМВІ препарати, які мають протівірусну

та імуномодулюючу дію, одним з яких є лаферон.

2. Для лікування ЦМВІ слід використовувати лаферон у дозі 30-50 тис. МО/кг маси тіла в/м щоденно та у вигляді мікро-

клізм по 100 тис. МО протягом 3-7 днів.

3. Лаферон добре переноситься хворими, не викликає побічних явищ, навіть у дітей перших місяців життя.

ЛІТЕРАТУРА

1. Виноградов В.П., Слабоспицкая А.Т., Кордюм В.А. Лаферон в клинике новорожденных детей. Лаферон в лікуванні онкологічних та інфекційних захворювань. — Рівне, 1996. — С. 24-31.
2. Ершов Ф.И. Интерфероны // *Вопр. вирусол.* — 1998. — №5. — С. 247-252.
3. Муравская Л.В., Руденко А.А., Тринус Е.К. и др. // *Врачеб. дело.* — 1995. — №3-4. — С.109-112.
4. Таболин В.А., Володин Н.Н., Гераськина В.П. и др. // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* — 1994. — Т.39, №3. — С.16-19.
5. Фарбер Н.А., Савицкий Г.И., Мартынова В.Н. // *Акушерство и гинекология.* — 1990. — №8. — С.73-75.
6. Чешик С.Г. // *Врач.* — 1995. — №1. — С. 18-20.
7. Attard-Montalto S.P., Stimmler L., Snodrass G. // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1993. — Vol. 25, №3. — P. 385-388.
8. Jacobson M.A., Kramer F., Bassiakos V. et al. // *J. Infect. Dis.* — 1994. — Vol. 170, №1. — P. 189-193.

Адреса для листування: 310176, м. Харків,
вул. Корчагінців, 58. Тел. (0572) 11-35-56.
Харківська медична академія післядипломної освіти

Надійшла до редакції 27.04.1999 р.

ЛІПОВІТ — НОВА ВІТЧИЗНЯНА МАЗЬ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА РАНОЗАГОЮЮЧОЇ ДІЇ

І.І.Мавров, Я.Ф.Кутасевич, І.О.Олійник, О.І.Тихонов, О.М.Котенко*,
Н.В.Живора*, О.В.Ткачова**

Український науково-дослідний інститут дерматології та венерології
Українська фармацевтична академія*

Ключові слова: мазь “Ліповіт”; протизапальна та ранозагоююча дія;
клінічні випробування

Представлені матеріали з клінічного вивчення мазі “Ліповіт”, розробленої на кафедрі аптечної технології ліків Української фармацевтичної академії. Клінічні випробування проводилися в Українському НДІ дерматології та венерології. Результати клінічних випробувань свідчать про те, що мазь “Ліповіт” володіє вираженими протизапальними, ранозагоюючими властивостями, стимулює репаративні процеси в рані, прискорюючи переважно у другій фазі ранового процесу її грануляцію та епітелізацію. Показаннями до призначення мазі “Ліповіт” є рани різноманітної етіології, трофічні виразки, дерматози, що супроводжуються ерозуванням або виразкоутворенням.

Лікування порушень цілісності шкірного покриву, в першу чергу травматичного, залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини [2]. У практиці дерматолога зустрічаються здебільшого хронічні або ускладнені екзематизацією та вторинною інфекцією дерматологічні захворювання. До них відносяться трофічні виразки, а також порушення цілісності шкірного покриву, які з'являються внаслідок руйнування первинних елементів сипу (кульочок, пустул, кульок, вузлів тощо), тобто вторинне ерозування або укривання виразками. У зв'язку з хронічним протіканням цього процесу, а також екзематизацією (паратравматична екзема) створюються умови для вторинного мікробного забруднення, що вимагає комплексного підходу до лікування цих станів, зокрема використання зовнішніх засобів, які мають протизапальну та антимікробну дію і стимулюють репаративні процеси [1].

Як зовнішній засіб, що поєднує у собі ці властивості, була запропонована мазь “Ліповіт” на емульсійній основі типу масло-вода, яка містить ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного. Екстракт являє собою комплекс ліповітамінів (каротиноїдів, токоферолів), насичених та ненасичених жирних кислот, терпенів, фітостеринів та інших біологічно активних речовин [3, 5].

Проведені доклінічні дослідження дозволили встановити виражену репаративну, ранозагоюючу та протизапальну активність мазі “Ліповіт” [4]. В той же час відносна нешкідливість при внутрішньошлунковому введенні та на шкірному нанесенні, відсутність алергізуючої, місцевоподразнюючої дії та негативного впливу на функціональний шар шкіри стали обґрунтуванням для подальшого вивчення її якостей в клініці.

За рішенням Фармакологічного комітету МОЗ України (протокол №3 від 26.03.98 р.) у клініці

Українського НДІ дерматології та венерології була проведена перша фаза клінічних випробувань. Метою клінічних досліджень була оцінка ефективності та переносимості мазі “Ліповіт”.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилось 26 хворих, що лікувались у стаціонарі клініки Українського НДІ дерматології та венерології. З них 8 чоловіків та 18 жінок віком від 18 до 93 років. Розподіл хворих за нозологічними одиницями статі та віку представлений у табл. 1. Серед них з ранами — 3 пацієнти, хворих на піодермію — 3 пацієнти, на трофічні виразки — 1 пацієнт, на дерматози, що супроводжуються ерозуванням та виразкоутворенням, — 19 хворих. Порушення цілісності шкірного покриву у хворих з ранами різного генезу, а також у хворих, що страждають на тяжкі хронічні дерматози, варіювало від 1,5 до 200 см².

Мазь “Ліповіт” застосовувалась у вигляді пов'язок та аплікацій. Після одноразової хірургічної обробки рани на ранову поверхню рівномірно стерильним шпателем наносили мазь, після чого накладали звичайну асептичну по-

І.І.Мавров — доктор мед. наук, професор, директор Українського НДІ дерматології та венерології (м. Харків)

О.І.Тихонов — доктор фарм. наук, професор, завідувач кафедри аптечної технології ліків, проректор з наукової роботи Української фармацевтичної академії (м. Харків)

Таблиця 1

Розподіл хворих за нозологічними одиницями статі та віку

Нозологічна одиниця	Кількість хворих	Вік у роках, стать											
		10-20		21-30		31-40		41-50		51-60		>60	
		чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.
1. Рани	3	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-
2. Трофічні виразки	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
3. Піодермії	3	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
4. Дерматози, що супроводжуються ерозуванням та утворенням виразок:													
виразково-некротичний васкуліт	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
дерматит Дюринга	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
мікробна екзема	4	-	-	-	1	-	-	-	1	1	1	-	-
інші алергодерматози	7	-	1	-	1	1	1	-	1	1	-	-	1
мікози стоп	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-
кератодермія	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
пустулезний псоріаз	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
актинічний ретикулоїд	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Разом:	26	-	2	-	2	1	1	-	5	5	4	2	4

в'язку. Зміну пов'язки у початковій стадії лікування проводили щоденно, на подальших етапах — через 2 дні в залежності від характеру та ступеня розвитку тяжкості захворювання. Тривалість курсу лікування залежала від стану хворого і складала від 3 до 30 днів.

Оцінку ефективності препарату проводили за зменшенням площі ранової поверхні, ознаками місцевої запальної реакції та вираженістю репаративних процесів в рані.

Вивчали площу ран, результати клінічних аналізів крові, проводили біохімічні дослідження крові з метою визначення можливих токсичних проявів дії препарату та оцінки загального впливу мазі на організм людини.

Переносимість препарату визначали за динамікою лабораторних показників у ході лікування та за суб'єктивними оцінками хворих.

Результати та їх обговорення

Мазь "Ліповіт" застосовували для лікування пацієнтів з ранами різноманітного генезу. У хворій жінки 50 років відмічалась знач-

них розмірів рана (площею 35 см² і глибиною від 7 до 9 см) в межах верхнього зовнішнього квадрату правої сідниці після розтину постін'єкційного абсцесу. Вже на 2-й день застосування мазі "Ліповіт" відмічалось очищення рани від некротичного нальоту та утворених грануляцій на її дні. На 5-й день застосування препарату була відмічена виражена крайова епітелізація, що послужило підставою для відміни нанесення мазі на поверхню шкіри при подальшому продовженні змазування дна та бокових поверхонь рани до остаточного заповнення грануляціями. При використанні мазі "Ліповіт" для лікування хворої протягом 28 днів ми відмітили повну епітелізацію. Мазь переносилась добре, побічні ефекти не відмічались.

У двох пацієнтів з післятравматичними ранами (розміром від 1 до 2,5 см²) відмічалась виражена епітелізація вже на 2-у добу застосування мазі "Ліповіт". Клінічна ремісія наступала при зовнішньому використанні препарату протягом 3-5 днів.

Мазь "Ліповіт" була призначена хворій з трофічними виразками у нижній третині обох гомі-

лок (площею від 2 до 5 см²). Препарат був застосований у другій фазі ранового процесу. Дно виразки було представлене в'ялими грануляціями. При нанесенні мазі на зони ураження після первинної хірургічної обробки хвора відмічала незначний пекущий біль, який через 20-30 хв. зникав. При використанні мазі "Ліповіт" протягом 10 днів відзначалось значне клінічне покращення. Застосування препарату у пацієнтки з трофічними виразками на фоні варикозного симптомокомплексу дає підставу говорити про те, що мазь "Ліповіт" має виражені протизапальні та ранозагоючі властивості.

Під нашим наглядом знаходились 3 хворих з піодерміями: одна пацієнтка віком 20 років страждала на поверхневу стрептостафілодермію, а дві пацієнтки віком за 50 років — на виразковонекротичну форму стрептостафілодермії. При лікуванні поверхневої піодермії з вираженими дефектами епідермісу площею до 3 см² спостерігалась клінічна ремісія вже на 3-й день застосування мазі "Ліповіт". У хворих з виразковою піодермією препарат застосовувався у другій фазі ранового про-

Таблиця 2

Розподіл хворих за строками застосування, терапевтичною ефективністю та переносимістю мазі "Ліповіт"

Нозологічна одиниця	Кількість хворих	Строки застосування, дні			Терапевтична ефективність				Переносимість	
		більше 5	5-10	менше 10	повне зажив.	знач. покращ.	покращ.	без ефекту	добра	погана
1. Рани	3	1	1	1	3	-	-	-	3	-
2. Трофічні виразки	1	-	1	-	-	1	-	-	1	-
3. Піодермії	3	1	-	2	3	-	-	-	3	-
4. Дерматози, що супроводжуються ерозуванням та утворенням виразок:										
виразково-некротичний васкуліт	2	-	1	1	-	2	-	-	2	-
дерматит Дюринга	1	-	1	-	-	-	1	-	1	-
мікробна екзема	4	2	1	1	4	-	-	-	4	-
інші алергодерматози	7	3	3	1	7	-	-	-	7	-
мікози стоп	2	-	2	-	2	-	-	-	2	-
кератодермія	1	1	-	-	-	-	-	1	-	1
пустулезний псоріаз	1	-	1	-	1	-	-	-	1	-
актинічний ретикулоїд	1	-	1	-	-	1	-	-	1	-
Разом:	26	8	12	6	20	4	1	1	25	1

Таблиця 3

Динаміка біохімічних показників крові у хворих, яких лікували маззю "Ліповіт"

Вивчаємі показники	До лікування	Після лікування	Достовірність відмінності
Клінічний аналіз крові:			
Гемоглобін, г/л	127,7±3,2	128,7±3,9	p>0,05
Еритроцити, x10 ¹² /л	4,1±0,1	4,1±0,1	p>0,05
Лейкоцити, x10 ⁹ /л	6,1±0,3	5,7±0,4	p>0,05
Біохімічний аналіз крові:			
AST	0,216±0,026	0,245±0,033	p>0,05
ALT	0,428±0,077	0,403±0,076	p>0,05
Загальний білок, г/л	71,4±1,7	72,6±1,4	p>0,05
Альбуміни, %	56,3±2,0	59,0±1,7	p>0,05
Глобуліни:			
альфа 1	4,4±0,5	4,8±0,9	p>0,05
альфа 2	7,0±0,5	7,5±0,5	p>0,05
бета	11,9±1,0	10,0±0,6	p>0,05
гама	20,4±1,7	18,6±0,8	p>0,05
коефіцієнт β-ліпопротеїди, у.о	36,5±3,2	41,5±3,4	p>0,05

Примітка: p — достовірність відмінностей між показниками до та після лікування.

цесу. Впродовж двох тижнів була досягнута повна клінічна ремісія. При нанесенні мазі на зони уражень хворі скарг не мали.

Використання мазі "Ліповіт" у комплексному лікуванні хронічних поширених дерматозів, які супроводжуються утворенням ерозій та виразок, дало нам змогу досягти значного клінічного покращення стану хворих, які протягом тривалого часу страждали на виразково-некротичний васкуліт (2 пацієнти), дерматит Дюринга (1 хворий), мікробну екзему (4 пацієнти), мікози стоп (2 особи), клімактеричну кератодермію (1 особа), алергодерматоз (7 пацієнтів), псоріаз (1 особа), актинічний ретикульоз (1 хворий).

При нанесенні препарату на уражену зону побічні ефекти не відзначались, усі хворі переносили лікування добре. На 2-3-ю добу застосування мазі спостерігалась виражена крайова епітелізація.

Серед пацієнтів, хворих на алергодерматози, були хворі з atopічним дерматитом з великою кількістю тріщин (1 особа), алергіч-

ним дерматитом, ускладненим піодермією (1 пацієнт), дифузним нейродермітом з численними ерозивними поверхнями (1 особа), екземою кистей (4 пацієнти), причому у одного хворого відмічалась рогова екзема кистей з великою кількістю лінійних тріщин.

Хворим на мікробну екзему (4 пацієнти) мазь "Ліповіт" призначали після ліквідації проявів екзематизації та ексудації в стадії регресу, коли у клінічній картині дерматозу домінували ерозивні елементи виразки.

У хворого на псоріаз та активний ретикульоз шкіри мазь наносили на лінійні ерозії, які розміщувались під молочними залозами та на шкірі задньої поверхні шиї.

У хворих на мікози стоп мазь "Ліповіт" наносили на тріщини у міжпальцевих складках та тильній стороні стопи після ліквідації мокнення чи вторинної інфекції.

У результаті використання мазі "Ліповіт" були зафіксовані: клінічна ремісія — у 10 пацієнтів, значне покращення — у 13 хво-

рих (відмічалась повна епітелізація ранового дефекту шкіри), покращення — у 1 особи, без ефекту — у 1 хворої на клімактеричну кератодермію, у якої застосування препарату спричиняло виникнення пекучого болю, набряку, свербіння.

В табл. 2 представлений розподіл хворих за строками застосування, терапевтичною ефективністю та переносимістю мазі.

Переносимість мазі "Ліповіт" у більшості пацієнтів була доброю (25 чоловік). У однієї хворої на кератодермію при нанесенні відмічалось свербіння, набряк, пекучий біль, гіперемія оточуючих тканин, у зв'язку з чим цій хворій мазь була відмінена.

Усі пацієнти, яких лікували маззю "Ліповіт", були обстежені до та після лікування. Показники клінічних та біохімічних досліджень крові наведені у табл. 3.

Враховуючи вищевикладене, можна зробити висновок про те, що мазь "Ліповіт", яка містить біологічно активну субстанцію — ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного, має виражену про-

тизапальну, ранозагоюючу дію, стимулює репаративні процеси в рані, прискорюючи здебільшого у другій фазі ранового процесу грануляцію тканин та епітелізацію рани.

ВИСНОВКИ

1. Доведено, що мазь "Ліповіт" має комплекс фармакотерапевтичних властивостей, необхідних для зовнішньої терапії дерматозів, що супроводжуються утворенням ерозій та виразок.

2. Динаміка клінічних біохімічних показників, а також загальний стан хворих при використанні мазі "Ліповіт" свідчать про відсутність загальнотоксичної дії препарату.

3. Показаннями до призначення мазі "Ліповіт" є рани різноманітної етіології у другій фазі ранового процесу; трофічні виразки; дерматози, що супроводжуються утворенням ерозій та виразок.

4. Проведені клінічні випробування мазі "Ліповіт" дають змогу рекомендувати препарат для проведення другої фази клінічних випробувань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безуглая Е.П., Белов С.Т., Гунько В.Г. и др. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Под ред. Б.М.Даценко. — К.: Здоров'я, 1995. — 384 с.
2. Кулага В.В., Романенко И.М. Лечение заболеваний кожи. — К.: Здоров'я, 1988. — 303 с.
3. Тихонов О.І., Котенко О.М., Ярних Т.Г. //Вісник фармації. — 1998. — №2(18) — С. 54-57.
4. Яковлева Л.В., Ткачова О.В., Котенко О.М. //Вісник фармації. — 1998. №1(17) — С. 86-88.
5. Schmidt I.O. Bee products: Chemical composition and application. — New York: Plenum Press, 1996. — P. 15-26.

Адреса для листування: 310002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 45-00-86.
Українська фармацевтична академія

Надійшла до редакції 24.03.1999 р.

КОНТРОЛЬНІ КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФЛУРЕНІЗИДУ

О.А.Ткач, Л.М. Литвин, Л.І. Петрух*, Н.Р. Гречуха*

Львівський науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни
Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького*

Ключові слова: туберкульоз; флуренізид; контрольні клінічні дослідження

Флуренізид являє собою оригінальний вітчизняний антимікробний засіб з класу флуоренів. Проведені контрольні клінічні дослідження таблеток по 0,15 г і капсул флуренізиду по 0,3 г як протитуберкульозного засобу на 101 хворому з вперше виявленим активним туберкульозом легень. Препарат призначався в розрахунку 10 мг/кг маси тіла хворого. Курс лікування становив 1, 3, 5 міс. Встановлено, що у комплексній терапії флуренізид забезпечує виражений клінічний ефект, добре переноситься хворими, не дає токсико-алергічних реакцій. Препарат належить до високоактивних туберкулоstaticів.

В умовах епідемії туберкульозу в Україні відзначені ріст основних показників захворюваності і смертності від туберкульозу, зміна структури захворюваності, шляхів виявлення та проявів специфічного процесу, а також зниження ефективності лікування [12].

До основних причин недостатньо ефективної хіміотерапії сьогодні зараховують стійке зростання первинної медикаментозної стійкості до відомих препаратів, які застосовуються у фтизіатричній практиці, обмежений вибір протитуберкульозних засобів, небажані побічні реакції, що спостерігаються під час довготривалої специфічної хіміотерапії [11].

Виходячи з цих міркувань, у багатьох країнах світу проводиться пошук нових засобів, які виявляють туберкулоstaticну активність, низьку токсичність і сприятливо впливають на перебіг туберкульозного процесу. З цієї точки зору привертає увагу оригінальний препарат "Флуренізид", створений у Львівському державному медичному університеті ім. Данила Галицького [10].

Постановою Фармакологічного комітету МОЗ України (прото-

кол від 25.03.93 за №3) відділу туберкульозу та неспецифічних захворювань органів дихання Львівського НДІ епідеміології та гігієни доручено провести контрольні клінічні дослідження флуренізиду.

Лікарські форми флуренізиду — таблетки по 0,05 і 0,15 г і капсули по 0,3 г — виготовлені Львівським АТ "Галичфарм" із субстанції, виробленої на Львівському заводі "Реактив".

Метою роботи було здійснення контрольних клінічних досліджень флуренізиду як протитуберкульозного засобу з метою вивчення його клінічної ефективності; вивчення переносимості флуренізиду в капсулах по 0,3 г і таблетках по 0,15 г два рази на добу у вперше виявлених хворих на туберкульоз легень в комбінації з двома відовими препаратами протитуберкульозної дії; визначення частоти і терміну припинення бактеріовиділення, а також частоти і терміну загоєння порожнин розпаду у вказаній групі хворих.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети нами були здійснені наступні заходи:

- аналіз даних об'єктивного дослідження хворих;
- загально-прийняті клініко-біохімічні обстеження;
- рентгенографічні і томографічні дослідження органів грудної клітини;
- бактеріологічні дослідження харкотиння.

Були проведені контрольні клінічні дослідження 101 хворого з вперше виявленим активним туберкульозом легень. Хворі були розподілені на дві групи. До першої групи був зарахований 51 пацієнт, для лікування яких згідно з Інструкцією Фармакологічного комітету МОЗ України використовували флуренізид одночасно з двома відовими протитуберкульозними препаратами протягом усього періоду спостереження (5-6 міс.). Друга група — контрольна. Пацієнти цієї групи (50 осіб) отримували одночасно три загальноживані протитуберкульозні препарати.

Флуренізид призначали в капсулах по 0,3 г або таблетках по 0,15 г двічі на добу; інші загальноживані туберкулоstaticи — в таких дозах: ізоніазид — по 10 мг/кг; рифампіцин — по 10 мг/кг; стрептоміцин — по 15 мг/кг; етамбутол — по 25 мг/кг маси тіла хворого.

Крім специфічної хіміотерапії хворі всіх груп отримували аскорбінову кислоту, вітаміни групи В, десенсибілізаційні та симптоматичні засоби.

О.А.Ткач — кандидат мед. наук, провідний науковий співробітник відділу туберкульозу Львівського НДІ епідеміології та гігієни

Л.І.Петрух — доктор фарм. наук, професор, завідувачка кафедри фармацевтичної хімії факультету післядипломної освіти Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького

Таблиця 1

Зміни показників периферичної крові у пацієнтів I і II груп до і після лікування

Групи хворих	n	Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)		
		до лікування підвищена	нормалізація через 1 міс.	нормалізація через 3 міс.
I*	51	63,2%	57,8%	66,7%
II**	50	70,6%	41,2%	57,9%

Примітка: $P < 0,05$ — різниця достовірна.

*Хворі, які отримували флуорензид+загальноживані протитуберкульозні препарати.

**Хворі, які отримували загальноживані протитуберкульозні препарати.

Таблиця 2

Частота припинення виділення МБТ з харкотиння у I і II групах хворих

Групи хворих	n	У харкотинні знайдено МБТ	Бактеріовиділення припинилось через	
			3 міс.	5 міс.
I*	51	37	30	35
II**	50	34	28	30

*Хворі, які отримували флуорензид+ загальноживані протитуберкульозні препарати.

**Хворі, які отримували загальноживані протитуберкульозні препарати.

Таблиця 3

Частота загоєння порожнини розпаду у обстежених хворих I і II груп

Група хворих	n	Виявлено порожнин розпаду до лікування	Порожнини розпаду рентгенографічно не виявлялись через	
			3 міс.	5 міс.
I*	51	30	16	26
II**	50	24	12	20

*Хворі, які отримували флуорензид+ загальноживані протитуберкульозні препарати.

**Хворі, які отримували загальноживані протитуберкульозні препарати.

За клініко-рентгенологічними формами туберкульозного процесу пацієнтів розподіляли таким чином: хворі на дисемінований туберкульоз (67 осіб); хворі на інфільтративний туберкульоз (25 осіб); хворі на вогнищевий туберкульоз (9 осіб).

Необхідно підкреслити, що склад пацієнтів щодо клініко-рентгенологічних форм, віку і статі окремих груп був майже однаковим.

Порожнини розпаду рентгенографічно були відзначені у 60 пацієнтів (39 — у першій і 21 — у другій групі). Мікобактерії туберкульозу (МБТ) з харкотиння були виділені у 79 пацієнтів (45 — у першій і 34 — у другій групі).

Щоденно вивчали зміни при огляді, перкусії та аускультії.

До і під час лікування (через 3, 5 міс.) проводилось детальне рентгено-томографічне дослідження, тобто рентгенограми в прямій та бокових проекціях; томограми на оптимальних глибинах. Щодня проводили бактеріологічне дослідження (мікроскопія та посів харкотиння на поживні середовища Левенштейна-Енсена).

Результати та їх обговорення

Клінічні дослідження свідчать про те, що флуорензид добре переноситься хворими, навіть тими особами, у яких були побічні реакції в минулому при прийомі

антибактерійних та інших лікарських засобів. Це підтверджують також дані літератури [1-9].

Поєднане лікування флуорензидом та іншими протитуберкульозними препаратами не призводить до порушень лейкоформули, що свідчило б про появу побічних реакцій (зростання швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), зсуву лейкоформули, еозинофілії). Порівнювались результати досліджень, одержані під час лікування, з даними, встановленими у хворих при надходженні до лікарні.

Частота нормалізації ШОЕ і лейкоформули до і після лікування досліджуваних хворих наведена в табл. 1.

З табл. 1 видно, що нормалізація ШОЕ відзначена достовірно ($P < 0,05$), частіше через 1 міс. у першій, ніж у другій групі хворих. Потім через 3 міс. різниця виявлялась недостовірною.

Отже, можна вважати, що через 1 міс. з початку лікування у хворих, які отримували флуорензид, швидше зникали прояви туберкульозної інтоксикації, ніж при загальноприйнятій специфічній хіміотерапії.

Частота припинення бактеріовиділення у I та II групах хворих наведена в табл. 2.

З табл. 2 видно, що припинення бактеріовиділення відзначене майже в однаковій кількості пацієнтів у 1-й та 2-й групах. Істотна різниця між цими групами не відзначалась через 3 і 5 міс. лікування.

Необхідно підкреслити, що частота припинення бактеріовиділення у 1-й і в 2-й групах була майже однаковою при незначному і масивному виділенні МБТ.

Частота загоєння порожнин розпаду, які спостерігались в обстежених хворих, наведена в табл. 3.

Частота загоєння порожнин розпаду через 3-5 міс. специфічної хіміотерапії виявилась майже однаковою в обох групах хворих.

Таким чином, введення флуорензиду в комплексну терапію вперше виявлених хворих на активну форму туберкульозу привело до зменшення частоти при-

пинення бактеріовиділення та загоєння каверн.

Необхідно підкреслити, що у хворих на активний, але неструктуривний туберкульоз легень швидше, ніж при застосуванні лише відомих протитуберкульозних препаратів, відмічалася розсмоктування перифокальної інфільтрації та свіжих вогнищевих тіней у легенях.

З результатів проведених контрольних клінічних випробувань видно, що флуренізид можна зарахувати до високоефективних протитуберкульозних препаратів,

які доцільно використовувати в кожній протитуберкульозній установі. Перевага флуренізиду в порівнянні із загальноживаними протитуберкульозними препаратами полягає в добрій переносимості та позитивному лікувальному ефекті при відсутності токсико-алергійних реакцій.

ВИСНОВКИ

1. Флуренізид є високоефективним препаратом протитуберкульозної дії.

2. Застосування флуренізиду у лікарських формах (таблетки по 0,15 г і капсули по 0,3 г) у

комплексній терапії вперше виявлених хворих на туберкульоз забезпечує виражений клінічний ефект.

3. Флуренізид сприяє зниженню туберкульозної інтоксикації, припиненню бактеріовиділення, загоєнню порожнин розпаду та розсмоктуванню перифокальної інфільтрації та свіжих вогнищевих тіней у легеневої тканині.

4. Флуренізид характеризується доброю переносимістю та відсутністю токсико-алергійних реакцій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ільницький І., Гелетій Н., Мельничук Я. Ефективність застосування флуренізиду в лікуванні вперше виявлених хворих на туберкульоз легень: Тез. доп. I Нац. з'їзду фармакологів України "Сучасні проблеми фармакології". — Полтава, 1995. — С. 67.
2. Ільницький І., Гудь М., Микуляк Ю. //Актуальні питання практ. мед. — Львів, 1995. — Вип. I. — С. 13-14.
3. Ільницький І.Г., Панасюк А.В., Петрух Л.І. і др. //Проблеми туберкулеза. — 1993. — №3. — С. 28.
4. Ільницький І., Петрух Л., Куничкина С. Итоги клинической апробации флуренизида в условиях фтизиопульмонологического центра. В кн.: Проблемы патологии в эксперименте и клинике. — Львов, 1995. — Т. XVI. — С. 151-153.
5. Ільницький І.Г., Чуловская У.В., Козубский Ю.О. і др. Эффективность применения флуренизида в лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких: Программа и тез. докл. научно-практ. конф. "Актуальные вопросы микробактериологии, эпидемиологии и иммунологии инфекционных болезней". — Х., 1993. — С. 152.
6. Литвин Л.М., Петрух Л.І., Ткач О.А. та ін. Результати лікування флуренізидом хворих на активний туберкульоз легень: Тез. доп. I Нац. з'їзду фармакологів України "Сучасні проблеми фармакології". — Полтава, 1995. — С. 110.
7. Литвин Л.М., Ткач Е.А., Сибирная Р.И. і др. Предварительные результаты применения флуренизида в комплексной терапии деструктивного туберкулеза легких: Тез. докл. научно-практ. конф. "Актуальные вопросы микробактериологии, эпидемиологии и иммунологии инфекционных болезней". — Х., 1993. — С. 220.
8. Мельник В., Панасюк В., Храпейчук О. //Ліки. — 1995. — № 5. — С. 66-68.
9. Панасюк В., Михальчук В. //Врачебное дело. — 1997. — № 2. — С. 37-39.
10. Пат. № 23046 Україна / Петрух Л.І., Зіменковський Б.С., Калмикова Г.М. та ін.
11. Фещенко Ю.І. //Ліки. — 1995. — № 5. — С. 13-27.
12. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. //Укр. пульмонолог. журн. — 1997. — № 3. — С.5-8.

Адреса для листування: 290005, м. Львів, вул. Зелена, 12. Тел. (0322) 75-91-94.
Львівський НДІ епідеміології та гігієни

Надійшла до редакції 25.05.1999 р.

КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЕ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЙ ТКАНИ И ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КЛИНИКЕ

Т.П.Бондаренко, Е.И.Легач

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины

Ключевые слова: надпочечные железы; криоконсервирование; криопротекторы; аденилатциклаза-цАМФ; имплантация

Ксенотрансплантация культуры клеток адренокортикальной ткани при лечении гормонозависимых патологий ограничена отсутствием запасов данного материала. Исследовано влияние низких температур и криопротекторов на адренокортикальную ткань новорожденных поросят и взрослых свиней. Установлено, что низкотемпературное воздействие хотя и сопровождается модификацией некоторых биохимических показателей на уровне системы аденилатциклаза-цАМФ, однако в криоконсервированной культуре клеток надпочечных желез сохраняются функции синтеза и секреции гормонов на достаточно высоком уровне (85%). Через месяц после ксенотрансплантации криоконсервированной культуры клеток адренокортикальной ткани уровень кортизола в крови больных повышался в 2-2,5 раза на фоне отмены гормонотерапии, стабилизировались цифры артериального давления, активизировались репарационные процессы, становились реже приступы бронхиальной астмы, значительно улучшалось общее состояние. Подчеркнуто, что создание банка адренокортикальной ткани расширяет возможности лечения больных со вторичной надпочечниковой недостаточностью.

В последнее время для лечения хронической надпочечниковой недостаточности широко используются различные варианты трансплантации надпочечниковой ткани, среди которых ксенотрансплантация органных культур имеет ряд преимуществ, обусловленных возможностью получения неограниченного количества материала и отсутствием побочных явлений. По своей сути ксенотрансплантация является альтернативой заместительной терапии глюкокортикоидами. К недостаткам данного метода можно отнести то, что получаемую культуру необходимо использовать непосредственно после ее получения, т.е. для каждого пациента нужно выращивать персональную культуру. Широкое внедрение в клиническую практику данного метода возможно при создании низкотемпературных запасов криоконсервированного эндокринного материала.

На сегодняшний день имеются разработки по низкотемпературному хранению и использованию в клинической практике такого эндокринного материала, как щитовидная железа, островковая ткань поджелудочной железы [2], но отсутствует какая-либо информация, связанная с разработкой низкотемпературного хранения тканей надпочечников, хотя имеется значительный опыт трансплантации нативных культур клеток надпочечников [3, 6, 8].

Для решения проблемы низкотемпературного хранения и создания запасов эндокринного материала адренокортикальной ткани первостепенной задачей является подбор криопротекторов и их концентраций, обеспечивающих сохранение гормонопродуцирующей функции ткани при низкотемпературном воздействии [1]. Исходя из этого, целью данной работы явилось изучение влияния криопротекторов в условиях

замораживания до -196°C на функциональную активность адренокортикальной ткани. Объектом исследования служили надпочечники взрослых свиней (250 шт) и новорожденных поросят (500 шт). Органную культуру получали из ткани надпочечников новорожденных поросят.

Материалы и методы

Поросят суточного возраста забивали гильотинированием. Экспирацию надпочечников осуществляли с соблюдением строгих правил асептики и антисептики в условиях бокса. Оба надпочечника после удаления помещали во флакон с охлажденным физиологическим раствором в присутствии антибиотиков, затем острыми ножницами измельчали их на фрагменты размерами до 0,5-1 мм. После трехкратной отмывки от крови надпочечники помещали в среду культивирования (среда 199, эмбриональная сыворотка, антибиотики) при температуре 37°C . Смена среды культивирования проводилась через 24 ч. Криопротектор — димексид (фармакопейная форма ДМСО) готовили на фи-

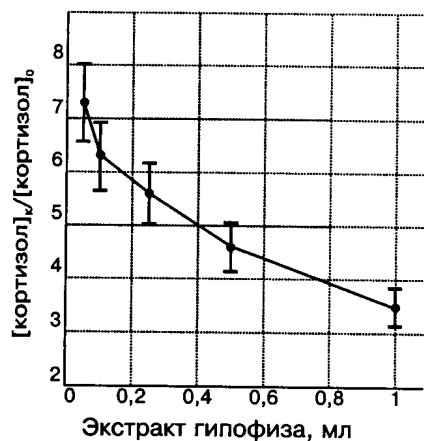


Рис. 1. Концентраційна залежність змінення параметра $\{ \text{кортизол} \}_k / \{ \text{кортизол} \}_o$ адренкортикальної тканин дорослих свиней в присутстві в інкубаційній середі екстракту гіпофіза

кати в клітки і мав противоішемическим дією.

Учитывая трудоёмкость и высокую стоимость метода культивирования, основные исследования по влиянию криопротекторов мы провели на срезах адренкортикальной ткани. При 30-минутной обработке их криопротекторами была обнаружена тенденция к увеличению уровня секреции при 1%-й концентрации криопротектора и угнетению секреции при 5 и 10%-й концентрациях. Учитывая то, что используемый нами криопротектор замещает внутриклеточный растворитель, что может модифицировать функциональные характеристики клетки, нам представлялось целесообразным проанализировать стимулируемый стероидогенез. В качестве стимуляторов нами были использованы синтетический аналог адренкортикотропного гормона — синактен и экстракт гиповиза. Полученные нами данные показали, что синактен стимулировал стероидогенез только в нативных образцах и содержащих 1% концентрацию криопротектора. 5-10% концентрации криопротектора обращали действие стимулятора, он не проявлял активирующего действия. Экстракты гиповиза оказывали стимулирующее действие только в малых концентрациях. Это может быть обусловлено тем, что проникающие криопротекторы изменяют липид-белковые взаимодействия вследствие изменения гидрофобных взаимодействий, что может изменить состояние рецепторов, например, изменить сродство АКГГ к соответствующим рецепторам. Имеются данные о том, что АКГГ существенно влияет на транспорт катионов [7]. Изменение катионного транспорта может привести к различному перераспределению синтезируемого гормона между клеткой и средой.

При анализе абсолютных величин кортизола, синтезируемого 1 г ткани и гормона, оставшегося после секреции в инкубационную среду, нами было установлено, что в присутствии синактена ткань синтезирует гормона в

1,5 раза больше, но при этом уровень секреции растёт значительно медленнее за счёт того, что ткань удерживает гормона в 1,3 раза больше, чем ткань, которая не обрабатывалась синактеном.

При анализе концентрационной зависимости параметра $\{ \text{кортизол} \}_k / \{ \text{кортизол} \}_o$ от присутствия в среде инкубаций различных экстрактов гиповиза (рис. 1) нами была получена экспоненциальная зависимость исследуемого параметра — с ростом концентрации экстрактов гиповиза отмечалось нелинейное увеличение способности ткани удерживать гормона, а значит и замедлять скорость секреции. При анализе данного параметра в ткани новорожденных поросят мы получили более сложную зависимость. Способность ткани удерживать синтезируемый гормона сохранялась только в области концентраций от 0,05 до 0,5, а затем оставалась на неизменном уровне. При сочетанном действии стимуляторов и криопротекторов было обнаружено, что в присутствии криопротектора отмечается большая скорость секреции, особенно выраженная при 5%-й концентрации.

При сравнении адренкортикальной ткани дорослих свиней и новорожденных поросят по их способности секретировать кортизол было установлено (рис. 2), что ткань новорожденных поросят, начиная с 60-й минуты инкубации, способна синтезировать больше гормона по сравнению с тканью дорослих животных. Это свидетельствует о различной функциональной активности тканей. Можно было предположить, что ткани с различной функциональной активностью будут по-разному реагировать на стимуляторы и криопротекторы. Действительно, оказалось, что ткань новорожденных поросят одинаково реагирует на димексид при использовании его в диапазоне концентраций 1-10%. При введении стимуляторов на фоне криопротектора не отмечалось в отличие от ткани дорослих животных ингибирующего дейст-

Результаты и их обсуждение

При выборе криопротекторов мы исходили из того, что используемые вещества должны быть или фармакопейными препаратами, или обладать свойствами быстро проникать в клетки, так как адренкортикальная ткань весьма чувствительна к ишемическому фактору повреждения.

Анализ литературных источников по криоконсервированию эндокринного материала позволил нам отдать предпочтение димексиду, который характеризовался способностью быстро про-

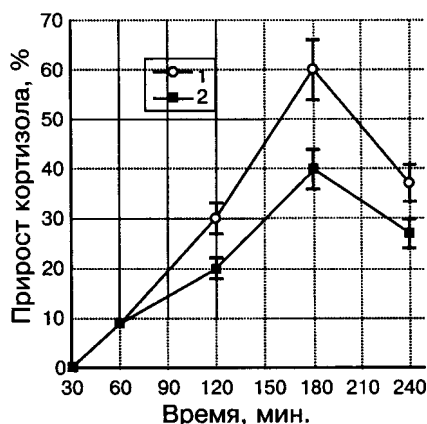


Рис. 2. Динамика прироста секреции кортизола в инкубационной среде адренокортикальной ткани новорожденных (1) и взрослых (2) свиней

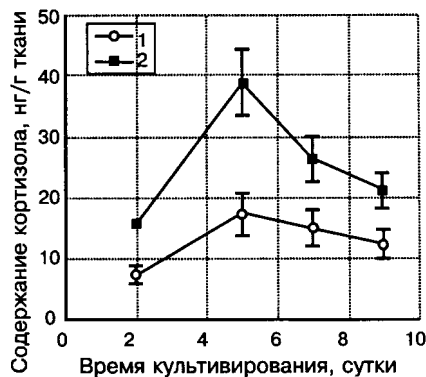


Рис. 3. Уровни секреции гормонов культурой клеток адренокортикальной ткани новорожденных поросят в зависимости от сроков культивирования; 1 — среда без синактена; 2 — среда с синактеном

вия криопротектора в 10%-й концентрации на стимулируемую секрецию.

С практической точки зрения наибольший интерес представляет вопрос поведения клеток в растущей культуре. Профили кривых временной динамики секреции для клеток взрослых свиней и новорожденных поросят одинаковы (рис. 3) и характеризуются максимумом секреции на 5-е сутки культивирования, однако клетки культуры новорожденных поросят секретируют в 2 раза больше гормона как в отсутствие, так и в присутствии стимулятора. При этом не изменялась способность ткани в присутствии стимуляторов удерживать гормон, что весь-

ма важно для ксенотрансплантации.

Реализация эффектов глюкокортикоидов зависит от системы аденилатциклазы-цАМФ — внутриклеточного химического посредника. При исследовании влияния димексида на аденилатциклазную активность нами было установлено, что происходит изменение базальной, а не стимулируемой АКТИВНОСТИ и NaF активностей.

Анализ кинетических характеристик равновесия и числа мест связывания β -адренорецепторов и построение изотерм специфического связывания ^3H -дигидроалprenолола дало прямую, что является свидетельством существования одного типа мест связывания данного вещества адренокортикальной тканью. Константа диссоциации составляла 3,7 нМ, а число мест связывания — 8,6 нмоль/л · мг ткани.

В настоящее время криобиология располагает достаточной теоретической базой для создания технологий криоконсервирования. Для эндокринных тканей широко используется метод 2-этапного замораживания [1]. Замораживание наших образцов в присутствии 5%-го димексида способствует сохранению 85% функциональной активности культуры клеток новорожденных поросят и 75% половозрелых животных. Повышение концентрации криопротекторов до 10% в среде замораживания сопровождалось угнетением секреции. При анализе поведения криоконсервированной ткани в присутствии стимуляторов нами было установлено, что ткань взрослых животных на введение синактена реагирует мощным выбросом гормона, однако при этом наблюдается разобщение между процессами синтеза и секреции. Для ткани новорожденных животных уровень стимулируемой секреции в присутствии 5%-го димексида находился на уровне контроля, однако анализ аденилатциклазной системы показал, что наибольшим изменениям подвергается базальная, а не стимулируемая активность, при этом ответ ткани зависел от

концентрации криопротектора в среде замораживания. Наилучшие результаты получены в случае 5%-го ДС.

На основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что низкотемпературное воздействие хотя и сопровождается изменениями некоторых биохимических показателей, однако стероидогенез и секреция гормонов остаются на достаточно высоком уровне. Это подтверждается результатами ксенотрансплантации криоконсервированной ткани коры надпочечников больным, страдающим вторичной надпочечниковой недостаточностью, развившейся при лечении синтетическими глюкокортикоидами.

Больная З.А., 52 года (история болезни № 2917), диагноз: подострая инфекционно-аллергическая миелополирадикулонейропатия с глубоким смешанным тетрапарезом, нарушения функции тазовых органов. Гипохромная анемия. Поражение почек (первичное), ХПН. Инвалид I группы. До трансплантации уровень кортизола в крови составлял 122,8 нмоль/л (норма 220-660 нмоль/л). Через 2 недели после трансплантации уровень кортизола достиг нижней границы нормы. На фоне отмены глюкокортикоидов через 3 недели исчезла характерная пигментация на кожных покровах.

Больная Г.А., 65 лет (история болезни № 53886). Диагноз: Дисциркуляторная гипертоническая энцефалопатия I-II ст. Ликворно-венозная дистензия. Болезнь Рейтера, полиартралгии, стадия обострения. Гипертоническая болезнь II ст. Уровень кортизола до трансплантации составлял 49,8 нмоль/л. На фоне отмены глюкокортикоидов через месяц уровень кортизола составлял 234 нмоль/л, стабилизировались цифры АД, болезненность в суставах уменьшилась.

Больная А.В., 62 лет, (история болезни № 78862). Диагноз: Хронический бронхит, эмфизема легких, пневмосклероз, бронхиальная астма. Гипертоническая болезнь II стадии. Уровень кортизола до ксенотрансплантации

составлял 127 нмоль/л. Через месяц уровень кортизола на фоне отмены гормональных препаратов составлял 363 нмоль/л. За этот период времени не наблюдалось гипертонических кризов и астматических статусов, стабилизировались цифры АД.

Во всех 15 случаях ксенотрансплантации не отмечалось побочных реакций. У больных наблюдалось улучшение общего состояния, нормализовался уровень кортизола в крови, исчезала пигментация на кожных покровах, что позволяло нам снижать суточную

дозу и отменять прием гормональных препаратов. Таким образом можно сделать вывод о том, что эффективность трансплантации криоконсервированного материала сравнима с эффектами трансплантации нативного материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордиенко Е.А., Пушкар Н.С. *Физические основы низкотемпературного консервирования клеточных суспензий*. — К.: Наук. думка., 1994. — С. 142.
2. Грищенко В.И., Чуйко В.А., Пушкар Н.С. *Криоконсервация тканей и клеток эндокринных органов*. — К.: Наук. думка, 1994. — 242 с.
3. Легач Е.И. //Проблемы криобиологии. — 1997. — № 3. — С. 63-65.
4. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. //Пробл. эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 5. — С. 39-47.
5. Резников А.Г. *Унифицированный флуориметрический метод определения неконъюгированных 11-ОКС (гидрокортизона и кортикостерона) в плазме крови. Методы определения гормонов*. — К.: Наук.думка, 1980. — С. 255-258.
6. Турчин І.С. //Ендокринологія. — 1996. — Т. 1, № 2. — С. 6-13.
7. Cai W., Counsell R.E., Djanegara T. et al. //J. Pharm. Sci. — 1995. — Vol. 84, № 2. — P. 134-138.
8. Erdogan G. //Endocr. J. — 1994. — Vol. 41, № 1. — P. 45-48.
9. Parker C.R., Stankovic A.K., Falany C.N., et al. //J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, № 3. — P. 1027-1031.

Адрес для переписки: 310015, г. Харьков,
ул. Переяславская, 23. Тел. (0572) 72-20-07.
Институт проблем криобиологии и криомедицины
НАН Украины

Поступила в редакцию 19.05.1999 г.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату "Димедрол" (1% розчин в амп. по 1 мл) виробництва підприємства "Дніпрофарма"

У хворого на ІХС 57 років у комплексну фармакотерапію (одночасно призначались аспірин, нітромінт, кислота нікотинава) після введення внутрішньом'язово одноразово (на ніч) 1% розчину димедролу в дозі 1 мл на протязі 5 діб з'явилися плямисто-папульозні висипання на тулубі та кінцівках, сухість у роті. Препарат був відмінений і замінений на діазолін. Зазначені явища зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від УНМУ.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ЕВРОПЕЙСКИЙ ФОРУМ ПО GCP

В январе 1998 г. в Брюсселе проходил Европейский форум по GCP (Good Clinical Practice) под девизом "The Way Forward in Good Clinical Practice".

На встрече, в которой приняли участие представители Италии, Австрии, Франции, Словении, России и др. стран, обсуждались директивы Европейского Союза по проведению клинических испытаний.

В центре внимания форума была разработка четкой и простой структуры клинической апробации, единой процедуры инициации испытаний через Европейский Союз, обеспечение облегченного допуска новых оригинальных лекарственных препаратов к клиническим испытаниям, бережный подход к культурным и этическим различиям граждан стран-членов Союза при проведении клинической апробации.

На форуме рассматривались вопросы расширения области применения правил GCP на все биомедицинские исследования, включающие испытания не только лекарственных средств, но и различных хирургических приемов, медицинского оборудования, физиотерапевтических методов, радиационной терапии.

Большое внимание было уделено расширению Европейской фармацевтической промышленности в новые регионы Центральной и Восточной Европы. Была подчеркнута важность международного диалога для разработки биомедицинских исследований в странах Центральной и Восточной Европы: регулярные встречи и сотрудничество в современных проектах, обмен информацией и развитие взаимопонимания.

Европа с разрозненной базой исследований и различными традициями стран-членов Союза при проведении исследований является особым случаем. Поэтому основной интерес Европейского форума был посвящен развитию единой программы образования по GCP. Было отмечено, что преобладающим направлением при усовершенствовании клинического исследования и разработке новой медицинской продукции есть координация и согласованность обучения правилам GCP.

"Applied Clinical Trials"
Vol. 7, Number 3, March 1998, P. 17-18

V ЕВРОПЕЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ПРИКЛАДНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ИСПЫТАНИЯМ

18-20 марта 1998 г., Амстердам, Нидерланды

V ежегодная Европейская конференция по прикладным клиническим испытаниям была посвящена важным проблемам клинической апробации.

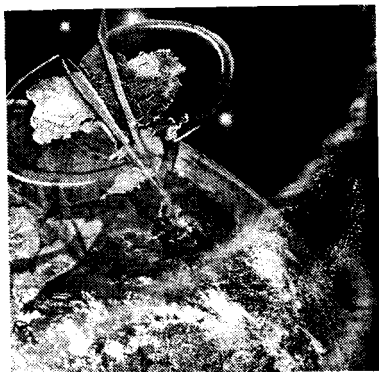
Секционные заседания конференции позволили делегатам, работающим в различных клинических областях и с различными фармацевтическими компаниями Европы, сконцентрироваться на темах в соответствии с кругом их интересов и потребностями их компаний.

Конференция предоставила возможность клиническим исследователям и лидерам фармацевтической промышленности изучить некоторые аспекты интеграции фармакоэкономических исследований в процесс охраны здоровья, познакомиться с правилами последовательного подхода к проявлению побочного действия лекарственного средства, идентификации и интерпретации побочных эффектов, основными направлениями и характером развития единых правил клинических испытаний в Европе.

Отдельные семинары были посвящены ключевым факторам при выборе клинических исследователей, анализу и представлению клинико-лабораторных данных, применению Internet как одного из методов исследования, проблемам страхования при проведении клинической апробации.

В работе конференции приняли участие представители Швейцарии, Бельгии, Италии, Германии и др. стран Европы, а также крупнейших фармацевтических компаний: Yamanouchi, Hoechst Marion Roussel, Sanofi, Zeneca Pharmaceutical и др.

"Applied Clinical Trials"
Vol. 7, Number 1, January 1998, P. 60-61



ПРОБЛЕМИ БІОФАРМАЦІЇ

РЕЦЕНЗЕНТИ РУБРИКИ:

ГОЛОВЕНКО М. Я.

д. б. н., професор,
академік АМН України

ЗУПАНЕЦЬ І. А.

д. м. н., професор

ПЕРЦЕВ І. М.

д. ф. н., професор

ТИХОНОВ О. І.

д. ф. н., професор,
академік АНТК України

ЧЕРНИХ В. П.

д. ф. н., д. х. н., професор,
член-кореспондент
НАН України

ЯКОВЛЄВА Л. В.

д. ф. н., професор

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ М'ЯКИХ ВАГІНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З АНТИКАНДИДОЗНОЮ АКТИВНІСТЮ

В.О.Головкін, А.В.Головкін, В.П.Федотов

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: вагінальні лікарські форми; гелі; технологія; вивільнення; хінозол

Проведене біофармацевтичне обґрунтування рецептури і дослідження вагінального гелю з 3% вмістом хінозолу. У досліді in vivo встановлено, що склад допоміжних речовин основи-носія вагінальної лікарської форми суттєво впливає на константу швидкості вивільнення та період напіввивільнення активної речовини. Фармакокінетичні дослідження гелю з хінозолом на основі натрію карбоксиметилцелюлози та полівінілпіролідону з додаванням твіну-80 свідчать про те, що рівень концентрації антимікробного компоненту у сироватці крові протягом усього періоду спостережень (6 годин) перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію по відношенню до ряду патогенних мікроорганізмів. Опрацьований гель з хінозолом характеризується тиксотропністю, високим рівнем структурованості, стійкістю в умовах виготовлення та застосування. В експерименті in vivo на моделі кандидозного кольпіту встановлена висока специфічна активність нової вагінальної лікарської форми з хінозолом.

Збільшення числа хворих на уrogenітальний кандидоз, частота рецидивів, обмежена номенклатура ефективних лікарських засобів для терапії цього захворювання вимагають особливої уваги спеціалістів різного профілю при вирішенні цієї проблеми [1, 2, 4, 6].

Локальне, інтравагінальне введення лікарських засобів при кандидозних та кандидознозмішаних інфекціях уrogenітальних органів забезпечує безпосередню дію на осередок ураження, можливість регулювання процесу лікування фармакокінетикою, уникнення ін-активуючої дії ряду ферментів і зниження ступеня та частоти побічних фракцій [1, 3, 5, 7].

Основними напрямками створення вагінальних препаратів для місцевої терапії кандидозних запальних процесів є добір специфічно активних лікарських субстанцій та фармацевтичних факторів, що відповідають за рівень ефективності, комфортність застосування та регулювання фармакокінетикою [1, 4, 7].

У повідомленні наводяться результати біофармацевтичних досліджень зі створення вагінальної лікарської форми з хінозолом.

Матеріали та методи

Добір оптимальних концентрацій хінозолу у вагінальній лікарській формі був проведений шляхом визначення протигрибової активності цієї речовини по відношенню до штаму *Candida albicans* 624. Використовувалась методика дифузії в агар (метод "колодязя"). Субстанцію хінозолу вводили після розчинення до модельної основи ланолін:вазелін (1:2).

У модельних експериментах при виготовленні м'яких лікарських форм з відібраною концентрацією хінозолу були використані дозволені до медичного застосування гелі високомолекулярних вуглеводів і білків, гелі синтетичних високомолекулярних сполук, емульсійні основи типу м/в. У табл. 1 наведений склад досліджуваних основ. Для всіх зразків виготовлених мазей з хінозолом методом рівновагового діалізу через

мембрану "купрофан" (з апарату "штучна нирка") визначали кінетику вивільнення активної речовини. Інтервали часу для відбору проб діалізної рідини становили кожні 15 хв. протягом 90 хв., діалізне середовище — очищена вода при температурі $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Кількісне визначення вивільненого хінозолу здійснювали за модифікованою методикою потенціометричного титрування, контролем служили діалізати з мазей плацебо. Для кожної серії дослідів розраховували константу швидкості вивільнення та період напіввивільнення хінозолу.

Порівняльне визначення пластично-в'язко-пружних характеристик вагінальних мазей (гелів) з хінозолом здійснювали за допомогою ротаційного віскозиметру "Реотест-2". Про характер руйнування структури досліджуваних систем під час прикладання деформацийних сил робили висновки за величиною механічної стабільності — відношення величин порогу міцності структури до та після руйнування.

Біофармацевтичні дослідження in vivo вагінального гелю з хінозолом провели на кроликах —

Таблиця 1

Склад основ для вагінальних м'яких лікарських форм з хінозолом

Компоненти	№ композиційних основ, склад в ч.						
	1	2	3	4	5	6	7
Желатин	-	-	10	-	-	5,0	-
Гліцерин	5,0	-	15,0	10,0	-	15,0	10,0
Ланолін	-	-	-	-	-	15,0	-
Полівінілпіролідон н.м.	5,0	-	5,0	-	10,0	-	10,0
Поліетиленоксид-400	-	20,0	-	-	15,0	-	-
Поліетиленоксид-1500	-	35,0	-	-	5,0	-	-
Натрію карбометилцелюлоза	5,0	1,0	-	1,0	-	-	2,5
Пентол	-	0,75	-	0,5	-	-	1,5
Твін-80	0,75	-	0,5	-	1,0	2,0	-
Спирти жирні високомолекулярні C ₁₆ -C ₂₁	-	-	-	-	-	10,0	-
Пектин	-	-	-	10,0	-	-	5,0
Молочна кислота	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Вода очищена	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0

Таблиця 2

Результати визначення антимікотичної активності хінозолу в залежності від концентрації у мазі

Вміст хінозолу в мазі, %	Діаметр зони затримки росту штаму Candida alb. 624, мм, № досліду			Середнє значення
	1	2	3	
0,1	23	30	30	28
0,25	40	32	39	38
0,5	40	42	40	41
1,0	50	52	55	52
2,0	52	50	54	52
3,0	60	65	61	62
5,0	63	65	61	63

Таблиця 3

Константи швидкості вивільнення ($K_{\text{вивільн.}}$) та період напіввивільнення ($T_{50\%}$) хінозолу з вагінальних мазей (гелів)

№ пропису 3% мазі з хінозолом (табл. 1)	$K_{\text{вивільн.}}, \text{хв.}^{-1}$	$T_{50\%}, \text{хв.}$
1	0,0164	42,14
2	0,0133	52,11
3	0,0127	54,56
4	0,0134	51,71
5	0,0139	49,85
6	0,0124	55,89
7	0,0128	54,14

самках середньою вагою 2,5 кг, доза препарату — 0,025 г/кг маси тварини. Кількісне визначення активної речовини у сироватці крові провели за спектрофотометричним методом (опрацьований на кафедрі аналітичної хімії доктором фарм. наук С.С.Артемченко з використанням реакції хінозолу з 2,6-дибром-1,4-бензохінон-хлоріміном), максимум світлопоглинання досягався при 612 нм, чутливість — 0,56 мкг/мл.

Специфічна протигрибкова активність опрацьованого гелю була вивчена на моделі кандидозного кольпіту в експерименті.

Результати та їх обговорення

Результати визначення антимікотичної активності хінозолу в залежності від його концентрації у модельній мазевій основі (табл. 2) та дисперсійний аналіз цих даних ($F_{\text{експер.}}=9,9 > F_{\text{табл.}}=2,90$, при $p=0,05$) свідчили про суттєвий вплив цього фактору на величину зони затримки росту штаму Candida albicans.

Перевірка середніх значень результатів визначень зон затримки росту за допомогою рангового множинного критерію Дункана дозволила розмістити досліджувані

Таблиця 4

**Порівняння рівня концентрації хінозолу
у сироватці крові кролів з МІК цієї речовини
по відношенню до патогенної мікрофлори**

Час відбору проб крові, хв.	Концентрація хінозолу у пробах, мкг/мл, $\bar{X} \pm \Delta x$	МІК, мкг/мл		
		Staphylococcus aureus	Aspergillus niger	Candida albicans
15	4,96±0,26	3,9±0,2	5,3±0,3	3,1±0,3
30	7,68±0,31			
45	9,93±0,43			
60	9,57±0,42			
120	8,0±0,35			
180	6,53±0,29			
360	4,49±0,22			

концентрації за значимістю наступним чином: 3% (5%) > 2% (1%) > 0,5% (0,25%) > 0,1%. Враховуючи ці дані, у наступних дослідженнях для вагінальних композицій ми використовували 3% концентрацію хінозолу. Технологія мазевих (гелевих) систем з хінозолом зводилась до розчинення всіх інгредієнтів у воді з наступним короткотривалим перемішуванням у камері електророзмішувача (300 об./хв. протягом 3 хв.).

Результати визначення вивільнення хінозолу з композиційних мазей свідчили про вплив основності на інтенсивність дифузійних процесів через напівпроникну мембрану. У табл. 3 наведено показники фармацевтичної доступності хінозолу в залежності від складу мазі (гелю).

Як видно з цих даних, хінозол активно вивільнюється з усіх виготовлених мазевих композицій. Однак, гліцерогель натрію карбоксиметилцелюлози у рівному співвідношенні з полівінілпіролідом н.м. і додаванням твіну-80 (пропис 1) забезпечує більш інтенсивне і повне вивільнення хінозолу, що є надійною передумовою високої біологічної доступності засобу.

Порівняльне визначення залежності величини ефективної в'яз-

кості від швидкості зсуву для мазевих композицій за прописами 1,2 і 5 (з найменшим значенням періоду напіввивільнення хінозолу) показало, що зміни в структурах починаються не миттєво, в'язкість систем відновлюється з відповідним "запізненням" після зняття напруги, що підтверджує тиксотропію. Величини механічної стабільності композицій за прописами 1,2 і 5 становлять відповідно 1,15, 1,24 і 1,48, що вказує на перевагу у структурах зворотних коагуляційних зв'язків, які після руйнування можуть відновлюватись. Вагінальний гель за прописом 1 характеризується більш високим рівнем структурованості, а отже і стійкістю в умовах виготовлення та застосування.

В досліді *in vivo* (табл. 4) вагінальний гель за прописом 1 забезпечує достатній рівень концентрації хінозолу у біологічних рідинах. Встановлено, що вже через 15 хв. після введення гелю і протягом 6 год. підтримується рівень концентрації у крові, який у 1,5-1,9 рази перевищує значення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) по відношенню до штаму *Candida albicans* і *Staphylococcus aureus*, та у 1,3-1,7 рази по відношенню до *Aspergillus niger*.

На моделі кандидозного кольпиту у мишей було встановлено, що регрес патологічного процесу після інтравагінального введення гелю з хінозолом майже удвічі швидший ($p < 0,05$) у порівнянні з лікуванням загальноприйнятими засобами (суспензія леворину, розчин таніну та натрію тетраборату).

Таким чином, проведені дослідження сприятимуть оптимізації створення нового вагінального засобу для лікування грибкових і змішаних уражень урогенітальних органів.

ВИСНОВКИ

1. Проведене біофармацевтичне обґрунтування складу вагінальної лікарської форми з 3% вмістом хінозолу — відомої у медичній практиці речовини з широким спектром антимікробної активності.

2. Встановлено, що гліцерогель натрію карбоксиметилцелюлози і полівінілпіролідону з додаванням твіну-80 і молочної кислоти (у відсотковому відношенні 5:5:0,75:0,25) забезпечує інтенсивне і повне вивільнення хінозолу з виготовленої на цій основі вагінальної лікарської форми.

3. У досліджуваній структурі вагінального гелю з хінозолом переважають зворотні коагуляційні зв'язки, які відновлюються після руйнування, система характеризується високим рівнем структурованості, а отже стабільністю в умовах виготовлення та практичного застосування.

4. Після одноразового вагінального введення гелю з хінозолом кроликам (доза 0,025 г речовини на кг маси) рівень інактивуючої концентрації активної речовини у крові по відношенню до трьох штамів патогенних мікроорганізмів підтримується протягом майже 6 годин.

5. Опрацьований вагінальний гель з хінозолом проявляє високу терапевтичну активність у експерименті на моделі кандидозного вульвовагініту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Головкін В.В., Борищук О.В. // *Фармац. журн.* — 1997. — № 4. — С. 91-93.

2. Кашкин К.П. Иммунология микозов: стратегия обследования и лечение: Тез. докл. III Межд. миколог. симп. — С.-Пб., 1995. — С. 58.
3. Кира Е.Ф. //ЗППП. — 1996. — № 2. — С. 33-38.
4. Мирзабалаева А.К. //Вестн. дерматол. и венерол. — 1994. — № 2. — С. 20-22.
5. Никулин Н.К., Борщевская Р.П., Курников Г.Ю. //ЗППП. — 1997. — № 3. — С. 67-68.
6. Boeke F.P., Dekker J.N., van Eyk J.T.M. et al. //Genitourin Med. — 1993. — Vol. 69. — P. 388-392.
7. Hilton A.L., Chandrasefearan V., Rindos P. et al. //J. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 172, №6. — P. 1616-1619.

Адреса для листування: 330035, м. Запоріжжя,
пр. Маяковського, 26. Тел. (0612) 34-17-61.
Запорізький державний медичний університет

Надійшла до редакції 12.05.1999 р.

Международный опыт

Сообщение о Комитетах по этике в странах Центральной и Восточной Европы

Страны Центральной и Восточной Европы на сегодняшний день являются благоприятной средой для проведения международных многоцентровых исследований. Многие западные фармацевтические компании стремятся проводить клинические испытания в этих странах или сотрудничать с местными специализированными медицинскими центрами.

Однако правовые и социальные ситуации в странах Центральной и Восточной Европы подвергаются постоянным изменениям: принимаются новые законы, а старые подвергаются пересмотру. Данные колебания затрудняют поддержание на высоком уровне выполнение всех правил клинических испытаний и их модификаций, хотя число стран, заинтересованных в сотрудничестве по клинической апробации с Западом, неуклонно растет.

Одним из требований для проведения клинических испытаний в стране является его одобрение со стороны местного Комитета по этике, цель которого — сохранение благосостояния и прав человека при биомедицинских исследованиях. Однако достаточное количество ошибок и проблем возникает уже на данном этапе. Поэтому независимыми экспертами была проанализирована работа 10 Комитетов по этике из стран Центральной и Восточной Европы на предмет соответствия их деятельности правилам GCP (Good Clinical Practice).

Было установлено, что большинство Комитетов по этике стран Центральной и Восточной Европы работают в соответствии с руководящими принципами Европейского Союза и рекомендациями для Европейских Комитетов по этике. В иных странах приняты собственные правила биомедицинских исследований, сформулированные на принципах, максимально приближенных к правилам GCP. На основании анализа работы независимой экспертной комиссии сделан вывод о том, что несмотря на изменения правовых и социальных ситуаций, условия для проведения клинических испытаний в странах Центральной и Восточной Европы неуклонно улучшаются.

"Applied Clinical Trials"
Vol. 7, Number 1, January 1998, P. 43-47

НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Л.Т.Малая, А.Н.Корж

Украинский научно-исследовательский институт терапии АМН Украины

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция; эндотелиальный фактор релаксации; эндотелин-1; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; эстрогены; статины; хроническая сердечная недостаточность

Представлены сведения об этиологии и патофизиологии эндотелиальной дисфункции, которая согласно современным представлениям играет значительную роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Приведены характеристики эндотелиальных вазоконстрикторных (эндотелин-1, ангиотензин II) и вазорелаксирующих (эндотелиальный фактор релаксации, простагландин, эндотелиальный фактор гиперполяризации) аутоагонистов, показана их роль в физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы, патогенетических механизмах развития хронической сердечной недостаточности. Это предполагает фармакологическую коррекцию активности нейрогуморальных систем, в частности эндотелиальной дисфункции, которая включает применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, гиполипидемической терапии, антиоксидантов, заместительной терапии эстрогенами у женщин после менопаузы, L-аргинина, фолиевой кислоты. Приведены данные исследований, посвященные различным подходам к улучшению функционального состояния эндотелия и гомеостаза сосудистой стенки.

Сосудистый эндотелий является наибольшим органом в организме человека. Он представляет собой как эндокринный, так и паракринный орган с многочисленными регуляторными функциями (табл. 1). Эндотелиальные клетки способны определять изменения гемодинамики (такие как напряжение сдвига и давление) и нейрогуморальных факторов (циркулирующие и локально продуцируемые вазоактивные субстанции и медиаторы, высвобождаемые из клеток крови и тромбоцитов) сосудистого русла. В ответ на эти стимулы, эндотелиальные клетки синтезируют и освобождают биологически активные субстанции, которые модулируют сосудистый тонус и структуру. Эндотелий также модулирует другие функции, включая сосудистое ремоделирование (путем продукции промоуторов и ингибиторов роста), гемостаз и тромбоз (через его антитромбоцитарную, антикоагуляционную и фиб-

ринолитическую функции), и воспаление (путем экспрессии молекул хемотаксиса и адгезии на клеточной мембране) [1, 4, 8, 11].

Патологические состояния ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией:

атеросклероз;
сердечная недостаточность;
посттрансплантационная (коронарная) реперфузия;
гипертония;
гиперхолестеринемия;
курение;
синдром инсулинорезистентности, сахарный диабет;
гормональный статус у женщин;
нейрофизиологические состояния;
генетическая предрасположенность;
гипергомоцистемия;
семейная гиперхолестеринемия;
АПФ генотип.

Эффект сосудистого эндотелия на релаксацию кровеносных со-

судов связан с паракринным действием на подлежащий гладкомышечный слой с механорецепторной функцией, что определяет кровоток или давление и соответственно модулирует сосудистый тонус, а также с барьерной функцией, которая предупреждает прямые вазоконстрикторные эффекты на сосудистую гладкую мышцу.

В 1980 г. Furchgott R. и Zawadzki J. наблюдали, что ацетилхолин, вызывающий вазодилатацию нормальных сосудов, приводит к вазоконстрикции при повреждении эндотелиальных клеток. В последующем было определено, что трансформация прямого вазоконстрикторного эффекта ацетилхолина на сосудистые гладкомышечные клетки в реакции вазодилатации связана с синтезом эндотелиальными клетками особого фактора — эндотелиального фактора релаксации (ЭФР).

В настоящее время известно, что ЭФР является эндогенным вазодилататором и оксидом азота (NO), хотя до настоящего времени окончательно химическая структура ЭФР не определена.

ЭФР формируется из аминокислоты L-аргинина и вызывает активацию растворимой гуанилатциклазы. Посредством этого увеличивается внутриклеточный уровень циклического 3',5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ), вызывая вазодилатацию и ингибируя адгезию и агрегацию тромбоцитов.

ЭФР образуется как в базальных состояниях, так и в ответ на разнообразные стимулы, такие как напряжение сдвига, циркулирующие гормоны (норадреналин, вазопрессин и брадикинин), различные аутоактиды (ацетилхолин, гистамин, серотонин) и факторы коагуляции (тромбин). ЭФР вырабатывается и вовлекается в физиологические реакции, например, вызывая дилатацию коронарных артерий в ответ на нагрузку и холодовую экспозицию. Он также действует как анти-тромбоцитарный агент, являясь как антиадгезивным, так и антиагрегатным. ЭФР может рассматриваться как эндогенный нитродилататор, аналогично эндорфинам, которые можно рассматривать как эндогенные морфины.

В нормальных сосудах ЭФР/NO и простациклин формируются постоянно в эндотелиальных клетках и, вследствие люминальной и альюминальной диффузии, действуют как на тромбоциты, так и на сосудистую гладкую мышцу. Вместе ЭФР/NO и простациклин противодействуют адгезии и агрегации тромбоцитов и поддерживают в определенной степени тонус сосудистой стенки [7, 16].

Увеличение кровотока (например, в ответ на усиленную метаболическую активность в окружающей ткани) вызывает напряжение сдвига между кровяными клетками и сосудистой стенкой. Происходит усиленное формирование как ЭФР/NO, так и простациклина, которые нейтрализуют активацию тромбоцитов и расширяют сосуды. Любая тенденция по отношению к активации тромбоцитов и адгезии вызывает в здоровом эндотелии повышенное формирование ЭФР и простациклина.

Результаты исследования эндотелийзависимой вазорелаксации

изолированных коронарных артерий с ингибиторами циклооксигеназы и NO-синтазы предполагают влияние отличного от простациклина и NO эндотелиального медиатора. Этим медиатором, возможно, является эндотелиальный фактор гиперполяризации (ЭФГ), неидентифицированная, способная к диффузии субстанция, отличная от NO, которая способствует эндотелийзависимой релаксации посредством активации калиевых каналов в подлежащих гладкомышечных клетках [13].

Кроме вазорелаксирующих факторов эндотелиальные клетки продуцируют вазоконстрикторные факторы, к которым относятся эндотелин-1 и ангиотензин II.

Семейство эндотелина состоит из трех связанных структурно, но отличающихся по фармакологическим свойствам изопептидов: эндотелина-1, эндотелина-2 и эндотелина-3 [6].

Эндотелины вызывают переходящую вазодилатацию и/или продолжительную вазоконстрикцию в зависимости от участка системы кровообращения. Эндотелин-3 оказывает наиболее мощное начальное релаксирующее действие и наименее мощную вазоконстрикторную реакцию.

Наиболее мощным эндогенным вазоконстриктором является эндотелин-1. Увеличивающееся число доказательств свидетельствует о важной роли эндотелина-1 в регуляции сердечно-сосудистых функций, включая системный и локальный сосудистый тонус, сердечный выброс и проницаемость микрососудистого русла.

Первоначально эндотелин-1 рассматривался как эндогенный активатор потенциалзависимых кальциевых каналов, но последующие исследования продемонстрировали, что эндотелин-1 взаимодействует со специфическими рецепторами на сосудистых гладкомышечных клетках (ЭТА и ЭТВ рецепторы), опосредующими вазоконстрикцию и пролиферацию, а также с рецепторами на эндотелиальных клетках (ЭТВ рецепторы), связанных с формированием оксида азота и простациклина [5].

Освобождение эндотелина-1 увеличивается при различных патофизиологических состояниях, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Эндотелин-1 увеличивает сократимость сердца и вызывает констрикцию коронарных сосудов, ведущую к ишемии миокарда или аритмии. Более того, ишемия может вызвать экстернализацию рецепторов к эндотелину-1 в мембранах кардиомиоцитов, что вызывает усиление реакции на эндотелин-1 во время ишемии и реперфузии.

Современные данные подтверждают существование связи между эндотелиальной дисфункцией и ИБС [12]. Так пациенты с ИБС демонстрировали релаксацию ангиографически неповрежденных участков коронарных артерий в ответ на нагрузку, тогда как атеросклеротически измененные участки коронарных артерий реагировали на нагрузку сокращением. При перфузии артерии с нитро-вазодилататорами все сегменты, неизмененные и стенотические, реагировали дилатацией. Эти наблюдения показали, что вазоконстрикция во время нагрузки основывалась на отсутствии в атеросклеротически измененных участках сосудов эндогенных вазодилататоров, действующих на гладкомышечные клетки. Подобные результаты были получены у больных атеросклерозом, подвергшихся холодовой экспозиции, изменениям кровотока и умственному стрессу.

В атеросклеротических коронарных артериях нарушение эндотелийзависимых реакций способствует увеличению вазоконстрикции, уменьшает локальный кровоток и ведет к преактивации циркулирующих тромбоцитов.

Нарушенная вазодилатация может снижать порог стенокардии у пациентов во время нагрузки и увеличивать чувствительность стенки кровеносного сосуда к вазоконстрикторным влияниям.

Главные факторы риска атеросклероза — гипертония, гиперхолестеринемия и курение. Предло-

жены различные механизмы, с помощью которых каждый фактор риска способствует атеросклеротическому поражению. Однако прогрессирование структурных изменений при атеросклерозе не является единственным путем, которым эти факторы нарушают сосудистую функцию [2]. Так, у пациентов с эссенциальной гипертонией было обнаружено, что их сосуды предплечья показывают сниженную эндотелий-зависимую реакцию на ацетилхолин, тогда как эндотелийнезависимые реакции оставались неизменными. Более того, дети с семейной гиперхолестеринемией и взрослые курильщики показали подобные реакции на опосредованную кровотоком вазодилатацию, хотя очевидные признаки сосудистой болезни отсутствовали. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что гипертензия, гиперхолестеринемия и курение прямо вмешиваются в эндотелий-зависимую вазодилатацию и посредством этого оказывают вредное воздействие на сосудистую функцию.

При ХСН вазоконстрикторные эффекты эндотелина-1 могут быть полезны на ранних стадиях развития заболевания, увеличивая преднагрузку через веноконстрикцию и повышая системное сосудистое сопротивление для поддержания нормальной перфузии, несмотря на компенсирующее действие таких модуляторов, как ЭФР и предсердный натрийуретический фактор (ПНУФ). Однако, в последующем хроническое влияние активации эндотелина-1 становится чрезмерным и способствует продолжающемуся ухудшению функции сердца.

Механизм повышения плазменного уровня эндотелина-1 при ХСН связан с его повышенным образованием в результате стимуляции гемодинамическими и нейрогуморальными факторами, а также пониженным клиренсом и/или метаболизмом этого пептида.

Возможно, что одной из причин прогрессирования ХСН является неадекватная активация вазодилатирующих и вазоконстрик-

торных систем, которая приводит к нарушению тонуса и чувствительности сосудов, способствуя вазоконстрикции и гипоперфузии.

При изучении уровня эндотелина-1 в плазме крови у больных ХСН, развившейся на фоне ИБС, нами было обнаружено, что по мере нарастания тяжести клинических проявлений ХСН увеличивалось его содержание, достигая достоверных различий при III и IV функциональных классах (по NYHA). При проведении корреляционного анализа между содержанием эндотелина-1 и тяжестью ХСН была выявлена высокодостоверная, средней силы, положительная ($r=+0,67$; $p<0,01$) связь между этими параметрами.

Особое внимание уделяется исследователями терапевтическим подходам, направленным на восстановление или поддержание сосудистой функции, а именно: гипополипидемической терапии; антиоксидантам; заместительной терапии эстрогенами у женщин после менопаузы; ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента; L-аргинину; фолиевой кислоты; антагонистам кальция.

Воздействия для улучшения эндотелиальной дисфункции сфокусированы на 1 или более факторов риска, что вызывают нарушение функции эндотелия, таких как гипертензия (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты кальция), гиперхолестеринемия (статины, ЛПНП-аферез), отказ от курения, использование антиоксидантных витаминов С и Е, заместительная терапия эстрогенами у женщин после менопаузы. Благоприятные эффекты на эндотелиальную функцию оказывают пищевые добавки с L-аргиномом и антиоксидантами, фолиевая кислота.

Исследование влияния лекарственных средств на эндотелиальную функцию имеет важное значение как для понимания патогенетических механизмов заболеваний сердечно-сосудистой системы, так и для разработки рациональных и более совершенных путей их фармакологической коррекции.

Агенты для восполнения отсутствия или недостатка ЭФР включают органические нитраты, нитриты и нитропруссид натрия, которые являются вазодилататорами, используемыми в лечении стенокардии.

Полученные новые данные относительно роли ЭФР позволяют рассматривать нитраты как профилактические агенты, уменьшающие эндотелиальную дисфункцию, которая ведет к прогрессированию сосудистого поражения.

Новой терапевтической стратегией для улучшения эндотелий-зависимой вазорелаксации является использование L-аргинина, предшественника ЭФР [10, 14]. В нескольких экспериментальных и клинических исследованиях L-аргинин назначался при патофизиологических состояниях, при которых предполагается его дефицит. В этих исследованиях L-аргинин улучшал эндотелиальную дисфункцию в коронарном и периферическом кровообращении у лиц с гиперхолестеринемией, атеросклерозом и другими сердечно-сосудистыми нарушениями, связанными с дисфункцией эндотелия. Более того, экспериментальные данные свидетельствуют о способности L-аргинина оказывать протективный эффект на развитие атеросклероза. L-аргинин влияет на адгезию моноцитов к эндотелию, являющуюся ранним и важным этапом в атерогенезе. Он уменьшал адгезию моноцитов к монослою эндотелиальных клеток, а также снижал экспрессию внутриклеточной молекулы адгезии. Кроме того, L-аргинин уменьшал агрегацию тромбоцитов у человека.

Было проведено рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование для изучения возможности улучшения периферического кровотока и функционального статуса у больных с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью при использовании L-аргинина [10]. После 6 недель лечения в группе получавших L-аргинин значительно увеличился кровоток в предплечье во время нагрузки и функцио-

нальный статус. Другим потенциально важным эффектом L-аргина явились улучшение эластичности артерий и уменьшение уровня эндотелина в плазме.

Существуют данные, что формированию ЭФР способствует назначение рыбьего жира. Клинические испытания предполагают исследование возможности назначения оксида азота ингаляционно. Другими теоретическими возможностями являются, например, препараты, стимулирующие NO-синтазу или предупреждающие разрушение ЭФР.

В настоящее время представляет большой интерес создание и клиническая апробация антагонистов эндотелина-1 — блокаторов специфических рецепторов и ингибиторов эндотелинпревращающего фермента — как с целью дальнейшего выяснения патофизиологической роли эндотелина-1, так и для определения потенциальной возможности терапевтического использования таких соединений в предотвращении вазоконстрикции как в острых ситуациях (спазм сосудов мозга или почечная ишемия), так и при хронических заболеваниях (атеросклероз, ИБС, гипертензия, сердечная недостаточность). Предварительные данные применения антагонистов эндотелина-1 [3, 6] свидетельствуют об их позитивном влиянии на клинические и гемодинамические параметры, но требуется проведение детальных и долгосрочных исследований для определения терапевтической эффективности этих лекарственных средств.

На основании сведений о связи нарушений метаболизма липидов и атеросклероза с эндотелиальной дисфункцией следовало ожидать, что гипохолестеринемические препараты улучшают эндотелиальную функцию. Действительно, доказано, что несколько типов лекарственных средств, снижающих уровень холестерина, восстанавливают нарушенную эндотелийзависимую вазорелаксацию.

Использование ингибиторов 3-гидроксиг-3-метилглутарил-КоА-редуктазы как при монотерапии,

так и в комбинации с холестирамином или с антиоксидантной терапией также улучшало эндотелийзависимую релаксацию коронарных сосудов. Степень снижения уровня холестерина при этом коррелировала с улучшением функционального состояния эндотелия в резистивных сосудах.

Возможно, что уменьшение клинической симптоматики при гипохолестеринемической терапии связано с улучшением эндотелиальной функции в большей мере, чем с регрессией атеросклеротического стеноза.

Было доложено, что значительное улучшение функции эндотелия симвастатином в дозе 20 мг у больных с умеренной гиперхолестеринемией отмечается после 1 мес. лечения с дальнейшим улучшением после дополнительных 3 мес. терапии.

Совместное назначение средств, понижающих уровень холестерина, и антиоксидантной терапии оказывало более выраженный эффект на функцию эндотелия.

Химически измененным (прежде всего окисленным) ЛПНП отводится ведущая роль в происхождении атеросклеротического поражения коронарных артерий. Именно модифицированные липопротеины признаются одним из важнейших факторов, определяющих возникновение воспалительной реакции в стенке коронарного сосуда.

Свободные радикалы кислорода играют значительную роль в нарушенной сосудистой реактивности, вторичной по отношению к эндотелиальной дисфункции, что предполагает использование антиоксидантов (витаминов С, Е, β -каротина) как потенциальную терапевтическую стратегию.

Показана способность витамина С при пероральном назначении (2 г) или интраартериальной инфузии (24 мг/мин.) улучшать функцию эндотелия у больных ИБС и диабетом соответственно, а также у курильщиков и пациентов с застойной сердечной недостаточностью.

Механизм нарушения сосудистой реактивности при наличии

свободных радикалов не полностью выяснен, но включает сниженный синтез NO или повышенную инактивацию NO свободными радикалами кислорода. Показана способность витамина С уменьшать адгезивность моноцитов и увеличивать доступность NO.

Фолиевая кислота является членом семейства витамина В, что снижает уровни гомоцистеина путем индуцирования ферментов, метаболизирующих метионин. Как известно, гомоцистеин представляет собой высокоактивную аминокислоту, образуемую из метионина во время белкового метаболизма, которая вызывает повреждение эндотелиальных клеток. Гипергомоцистеинемия рассматривается как относительно новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Приведены предварительные данные [15] об улучшении эндотелиальной дисфункции под действием фолиевой кислоты у лиц с гипергомоцистеинемией. Назначение фолиевой кислоты может иметь позитивный эффект на ангиогенез в дополнение к улучшению функционального состояния эндотелия.

Сейчас взгляд на заместительную терапию эстрогенами имеет достаточное количество сторонников и противников. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что применение эстрогенов у женщин после менопаузы снижает риск возникновения первого кардиоваскулярного события на 50% у прежде здоровых женщин. При ИБС положительный эффект эстрогенов может быть более выраженным.

Эстрогены оказывают благоприятное действие на плазменные липопротеины — повышают уровень ХС ЛПВП и снижают — ХС ЛПНП. Они также понижают содержание ЛП(а). Но эти изменения в метаболизме липидов могут объяснить менее чем 50% наблюдаемых положительных эффектов заместительной терапии эстрогенами в снижении риска ИБС.

Эстрогены обладают независимыми кардиопротекторными эф-

фектами, например, ингибирующими действиями на атерогенез, тромбоз и вазоспазм. Они также способствуют антиоксидантной активности, улучшению эндотелиальной функции и сосудистой эластичности. Физиологические уровни эстрогенов увеличивают функциональную способность эндотелия в коронарных артериях женщин после менопаузы.

Эстрогены обладают благоприятным эффектом на функцию эндотелия. Рецепторы к эстрогенам E2 локализованы на мембране эндотелиальных клеток. Заместительная терапия эстрогенами улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию после менопаузы у женщин, но не у мужчин, и эстрогены уменьшают реакцию на констрикторные агенты по эндотелийзависимому механизму. Кроме того, эстрогены стимулируют продукцию вазодилатирующих простагландинов и снижают эффекты вазоконстрикторных простагландинов и ингибируют вазоконстрикцию на эндотелин.

Таким образом, эстрогены снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний путем комплексного влияния на различные механизмы: вызывая благоприятные изменения в липидном спектре крови и системе фибринолиза, улучшая функциональное состояние эндотелия и оказывая антиоксидантный эффект.

Положительным влиянием на функцию эндотелия обладают субгипотензивные дозы антагонистов кальция, подавляющие развитие атеросклероза. Они не влияют на продукцию эндотелина-1, но могут уменьшить его эффекты в некоторых сосудах, в том числе в коронарных артериях.

Дело в том, что в некоторых кровеносных сосудах, таких как коронарная артерия, рецепторы к эндотелину на сосудистой глад-

кой мышце связаны с потенциалзависимыми кальциевыми каналами через Gi протеины. Это может объяснить способность антагонистов кальция снижать индуцированную эндотелином-1 вазоконстрикцию в этом сосуде. Однако во внутренней маммарной артерии эффект эндотелина-1 реализуется через каскадный механизм путем активации фосфолипазы C, диацилглицерина с формированием инозитолтрифосфата, который, в свою очередь, освобождает кальций из саркоплазматического ретикулула, увеличивая таким образом содержание кальция в цитозоле. Кроме того, в венах эндотелин-1 понижает мембранный потенциал гладкомышечных клеток и посредством этого открывает потенциалзависимые кальциевые каналы.

Вследствие идентичности кининазы II и АПФ в механизме действия ИАПФ наряду с блокадой превращения ангиотензина I в ангиотензин II занимает их способность предупреждать разрушение брадикинина. Кининаза II или АПФ в больших количествах находится на люминальной поверхности мембран эндотелиальной клетки и в значительной мере ответственна за локальный протеолитический распад брадикинина. При физиологических состояниях эффект эндогенного брадикинина и других кининов уравновешивается активностью мембранного АПФ.

Большинство эффектов брадикинина опосредуется кининовыми рецепторами B2. Активация эндотелиальных рецепторов B2 ведет к формированию оксида азота (NO), простациклина (ПГИ₂) и эндотелиального фактора гиперполяризации (ЭФГ).

При уменьшении распада кининов под действием ИАПФ происходит накопление эндотелиаль-

ных кининов внеклеточно, вблизи кининовых рецепторов B2 в количествах, которые не вызывают десенситизации этих рецепторов, но ведут к усиленному и продолжительному формированию оксида азота и простациклина. Но длительная терапия ИАПФ обеспечивает возможность постоянной стимуляции образования оксида азота и простациклина и, возможно, также ЭФГ, который индуцирует дилатацию гладкомышечных клеток. Это может вызвать продолжительную вазорелаксацию стенок кровеносных сосудов, посредством чего улучшается кровоток и уменьшается периферическое сосудистое сопротивление и артериальное давление, а также является важным для антитромботических свойств эндотелия. Более того, эти эффекты ИАПФ на эндотелиальную функцию могут играть важную роль в регуляции сосудистого роста, так как оксид азота является антипролиферативным и антимиграционным агентом. Поэтому терапия ИАПФ является протекторной в различных сосудах кровообращения [9].

Следовательно, ИАПФ, увеличивая продукцию оксида азота и предупреждая формирование ангиотензина II, могли бы играть важную роль в уменьшении атерогенеза, а также, возможно, они обладают потенциалом в предупреждении возникновения обострений ИБС, но доказательства их эффективности еще не получены.

Вышеприведенные данные указывают на важность изучения эндотелиальной дисфункции и о перспективности дифференцированного подхода к медикаментозному лечению ХСН с учетом влияния лекарственных средств на функциональное состояние эндотелия и сосудистый гомеостаз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dashwood M.R., Timm M., Muddle J.R. et al. // *Endothelium*. — 1998. — Vol. 6, Suppl. 1. — P. 61-70.
2. DiCorleto P.E., Gimbrone M.A. Vascular endothelium. In: Fuster V, Ross R., Topol E.J., eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. — Philadelphia: Lippincott-Raven. — 1996. — P. 387-399.

3. Donckier J.E., Massart P.E., Hodeige D. et al. //Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 1250-1256.
4. Faller D.V. //Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1999. — Vol. 26, Suppl. 1. — P. 74-84.
5. Haynes W.G., Strachan F.E., Webb D.J. //Circulation. — 1995. — Vol. 92. — P. 357-363.
6. Haynes W.G., Webb D.J. //J. of Hypertension. — 1998. — Vol. 16. — P. 1081-1098.
7. Luscher T.F., Barton M. //Clin. Cardiol. — 1997. — Vol. 10 (Suppl. II). — P. II3-II10.
8. Monge J.C. //J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1998. — Vol. 32, Suppl 2. — P. S36-S42.
9. Pepine C.J. //Clin. Cardiol. — 1997. — Vol. 20 (Suppl. II). — P. II58-II64.
10. Rector T.S., Bank A.J., Mullen K.A. et al. //Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 2135-2141.
11. Schiffrin E.L., Touyz R.M. //J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1998. — Vol. 32, Suppl 3. — P. S2-S13.
12. Swedberg K.B. //Am. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 82. — P. 8H-14H.
13. Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. //N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323. — P. 27-36.
14. Wolf A., Zalpour C., Theilmeier G. et al. //J. Am. Coll. Cardiol. — 1997. — Vol. 29. — P. 479-485.
15. Woo K.S., Chook P., Lolin Y.I. et al. //Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. I-165.
16. Zeiher A.M., Drexler H., Saurbier B. et al. //J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 92. — P. 652-662.

Адрес для переписки: 310039, г. Харьков,
ул. Постышева, 2-а. Тел. (0572) 72-90-01.
Український НІІІ терапії АМН України

Поступила в редакцію 20.05.1999 г.

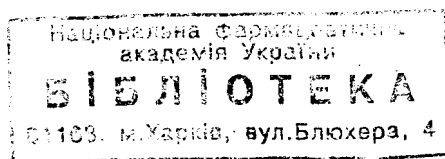
Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату **“Фуросемід”** (табл. по 0,04 г) виробництва ВАТ “Дарниця”

У хворій 57 років з гіпертонічною хворобою III-го ст., СН I-го ст. при клінічних випробуваннях препарату “Фуросемід” (перорально по 0,04 г на добу) у комплексній фармакотерапії (одночасно хвора отримувала енам, антагоністи кальцію) на 2-й день спостерігались судоми у м'язах гомілок. Препарат був відмінений, після чого зазначені явища зникли без наслідків.

У анамнезі пацієнтки подібна побічна реакція відмічалась при застосуванні гіпотіазиду.

Інформація надійшла з Інституту кардіології ім. М.Д.Стражеска АМН України (відділення есенціальної гіпертензії).



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВСМОКТУВАННЯ ЛІДОКАЇНУ У КИШЕЧНИКУ НА ТВАРИНАХ І ЛЮДЯХ

Ле Тронг Туан*, Май Тат То

Госпіталь "Дружба"*
Ханойський коледж фармації

Ключові слова: пероральне введення; лідокаїн; всмоктування; велике коло кровообігу

Здійснене експериментальне дослідження всмоктування лідокаїну виробництва Китаю у кишко-
ку людей і тварин. У результаті дослідження визначена концентрація лідокаїну у сироватці крові
після його перорального введення. Проведені на тваринах і добровольцях дослідження свідчать про
те, що лідокаїн, який надходить у велике коло кровообігу, чинить лікувальну дію. Підкреслено, що
введення лідокаїну per os підвищує ефективність лікування.

Таблиця 1

Концентрація лідокаїну
у сироватці крові кролів через 1, 2, 3, 4 та 5 год.

Експеримен- тальний зразок	Пік часу	Площа, пік	Визначена концентрація (мкг/мл)	Розве- дення D=10	Справжня концентрація (мкг/мл)
Стандарт	2,92	80684	0,100	10	1,00
Сироватка крові					
A1	2,82	102532	0,127	10	1,27
A2	2,97	211265	0,261	10	2,61
A3	2,73	992753	1,230	10	12,30
A4	2,77	655830	0,812	10	8,12
A5	2,82	422047	0,523	10	5,23
B1	2,79	1211836	1,501	10	15,01
B2	2,73	1565114	1,939	10	19,39
C1	2,65	1285437	1,593	10	15,93
C2	2,65	1212680	1,502	10	15,02
C3	2,62	1521868	1,886	10	18,86
E1	2,63	1411383	1,749	10	17,49
E5	2,62	1491477	1,848	10	18,48
F1	2,69	764602	0,947	10	9,47
F3	2,62	1287485	1,595	10	15,95
F5	2,80	388963	0,482	10	4,82

Лідокаїн (Lidocaine) нале-
жить до групи IB Vang-
hanwilliams. Механізм його всмок-
тування у кишко-
статньо вивчений, і багато дослід-
ників висловлюють свою думку
щодо цього питання [1-3]. Деякі з
них вважають, що препарат мета-
болізується у печінці, тому необ-
хідна концентрація лідокаїну у
великому колі кровообігу не до-
сягає потрібного рівня. Інші авто-
ри висловлюють думку щодо ефек-
тивності метаболітів лідокаїну, та-
ких як monoethylglycinexylidide
(MEGX) і glycinexylidide (GX) [4-8].

У даній роботі описані резуль-
тати експериментів, проведених на
тваринах і шести добровольцях,
спрямованих на вивчення всмок-
тування лідокаїну у кишко-
статньо.

У клініці при пероральному
введенні лідокаїну був встановле-
ний його лікувальний ефект. Ми
сподіваємось, що результати на-
ших досліджень будуть більш до-
кладно висвітлені в наступних
статтях.

Матеріали та методи

Для вивчення можливості
всмоктування лідокаїну у кишко-
статньо нами були використані таб-
летки лідокаїну (Enteric coated

tablets), які всмоктувались у ньо-
му і містили 0,2 г діючої речови-

ни (Rythmocardyl). Використову-
вали субстанцію лідокаїну вироб-
ництва Китаю, що відповідає стан-
дарту ВР 1988 серії 9405005 з
датою випуску 08.07.1994 р., з
якої були виготовлені розчинні у
кишко-статньо таблетки.

Ле Тронг Туан — кандидат фарм. наук, завідувач фармацевтичного
відділення госпіталю "Дружба" (м. Ханой, В'єтнам)

Май Тат То — професор, завідувач кафедри фармакології Ханойського
коледжу фармації (В'єтнам)

Таблиця 2

Концентрація лідокаїну в сироватці крові кролів через 6, 7, 8, 9, 10 год.

Експериментальний зразок	Пік часу	Площа, пік	Визначена концентрація (мкг/мл)	Розведення D=10	Справжня концентрація (мкг/мл)
Стандарт	2,998	494,79398	0,100	10	1,00
Сироватка крові					
A1	3,302	6725,85010	1,359	10	13,59
A2	3,140	6295,27490	1,272	10	12,72
A3	3,176	4751,75195	0,960	10	9,60
A4	3,222	2646,09131	0,534	10	5,34
A5	3,007	1579,09277	0,319	10	3,19
B1	3,005	6148,85352	1,242	10	12,42
B2	2,921	6745,00391	1,161	10	11,61
B3	2,968	4894,64551	0,989	10	9,89
B4	2,939	4438,78271	0,897	10	8,97
B5	2,942	2380,33020	0,481	10	4,81
Стандарт	2,79	168001	0,100	10	1,00
C1	2,82	1832381	1,090	10	10,90
C2	2,82	1798735	1,070	10	10,70
C3	2,81	1366002	0,813	10	8,13
C4	2,80	1338003	0,796	10	7,96
C5	2,81	1476662	0,878	10	8,78
E1	2,81	1555994	0,926	10	9,26
E2	2,81	1411238	0,840	10	8,40
E3	2,81	1545280	0,919	10	9,19
E4	2,80	944628	0,562	10	5,62
E5	2,78	529836	0,315	10	3,15
F1	2,83	2515864	1,497	10	14,97
F2	2,82	1834218	1,091	10	10,91
F3	2,81	1809116	1,076	10	10,76
F4	2,81	1281782	0,762	10	7,62

Дослідження проводили на здорових статевозрілих кролях без урахування статевих ознак масою 2-2,5 кг і на шести добровольцях-чоловіках віком від 20 до 59 років.

Десять кролів розподілили на 2 групи по п'ять тварин у кожній. Лідокаїн вводили перорально у вигляді 0,4% розчину в дозі 20 мг/кг. Забір крові здійснювали з головної шийної артерії на протязі 10 годин. У першій групі тварин кров забирали через 1, 2, 3, 4 і 5 год. після введення лідо-

каїну, а в другій — через 6, 7, 8, 9 і 10 год.

Добровольці приймали лідокаїн у вигляді таблеток з одноразовою дозою 400 мг. Забір крові з вени здійснювали через 1, 2, 3, 4 і 5 год. після прийому препарату, з якої одержували сироватку і проводили дослід. Проби для визначення концентрації препарату готували наступним чином. До 1 мл сироватки додавали 10 мл 1 М розчину NaOH і перемішували протягом 1 хв. Потім додавали 10 мл суміші (етилацетат—гек-

сан—метанол) у співвідношенні 60:40:0,4. Одержаний розчин нагрівали до температури кипіння (45°C) і витримували до повного випарювання. Одержаний осад розчиняли у мобільній фазі, що містила 2 мл ацетонітрилу і 8 мл фосфатного буфера з рН 3,7. Реактиви в осад додавали у вказаній послідовності. Одержаний розчин використовували для спектрофотометрії на приладі HPLC виробництва Merck-Hitachi (заводський №655A-22). Вимірювання здійснювали при довжині

Таблиця 3

Концентрація лідокаїну в сироватці крові людини через 1, 2, 3, 4, 5 год.

Експериментальний зразок	Пік часу	Площа, пік	Визначена концентрація (мкг/мл)	Розведення D=10	Справжня концентрація (мкг/мл)
Стандарт	2,97	151220	0,100	10	1,00
Сироватка крові					
A 1	2,89	1541292	1,019	10	10,19
2	2,96	392404	0,259	10	2,59
3	2,96	692404	0,457	10	4,57
4	2,96	413688	0,273	10	2,73
5	2,97	525900	0,347	10	3,47
B 1	2,93	1057493	0,699	10	6,99
2	2,93	1010849	0,668	10	6,68
3	2,91	1182438	0,781	10	7,81
4	2,93	1019004	0,673	10	6,73
5	2,97	497390	0,328	10	3,28
C 1	2,98	403467	0,266	10	2,66
2	2,95	665323	0,439	10	4,39
3	2,95	354692	0,234	10	2,34
4	2,97	509646	0,337	10	3,37
5	3,14	358633	0,237	10	2,37
D 1	2,78	943127	0,623	10	6,23
2	2,78	1122064	0,742	10	7,42
3	2,78	909358	0,601	10	6,01
4	2,82	393929	0,260	10	2,60
5	2,80	567388	0,375	10	3,75
E 1	2,78	1034610	0,684	10	6,84
2	2,82	432837	0,2867	10	2,86
3	2,82	385145	0,254	10	2,54
4	2,81	741615	0,490	10	4,90
5	2,80	800145	0,529	10	5,29
F 1	2,97	936635	0,619	10	6,19
2	2,81	553902	0,366	10	3,66
3	2,80	689178	0,455	10	4,55
4	2,79	909512	0,601	10	6,01
5	2,79	1157738	0,765	10	7,65

хвилі 254 нм і швидкості потоку 1 мл/хв.

Концентрацію лідокаїну у зразках розраховували за формулою:

$$C = (0,1 \cdot \text{AREA}_{\text{досліду}} / \text{AREA}_{\text{норми}}) \cdot D,$$

де: C — концентрація лідокаїну у

сироватці, мкг/мл; 0,1 — концентрація лідокаїну у стандартному розчині; AREA — площа при максимумі поглинання; D — розведення — 10.

У добровольців визначали також концентрацію лідокаїну в сечі. Забір здійснювали через 1, 2,

3, 4 та 5 год. після прийому препарату. Потім сечу фільтрували крізь паперовий фільтр з діаметром отворів 0,45 мкм. 1 мл профільтрованої сечі обробляли таким же чином, як і зразки сироватки, і визначали концентрацію лідокаїну як описано вище.

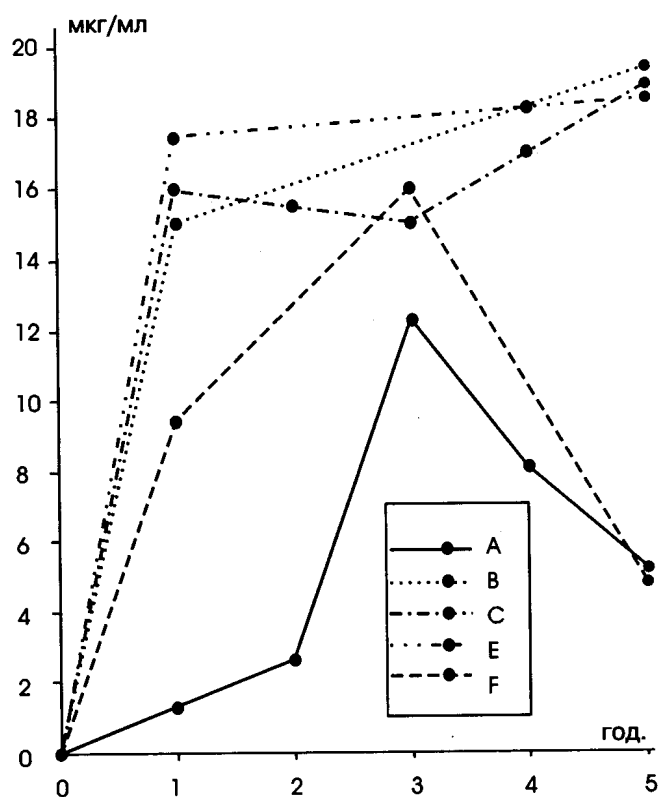


Схема 1. Концентрація лідокаїну в сироватці кролів після прийому Rythmocardyl через 1, 2, 3, 4, 5 год.

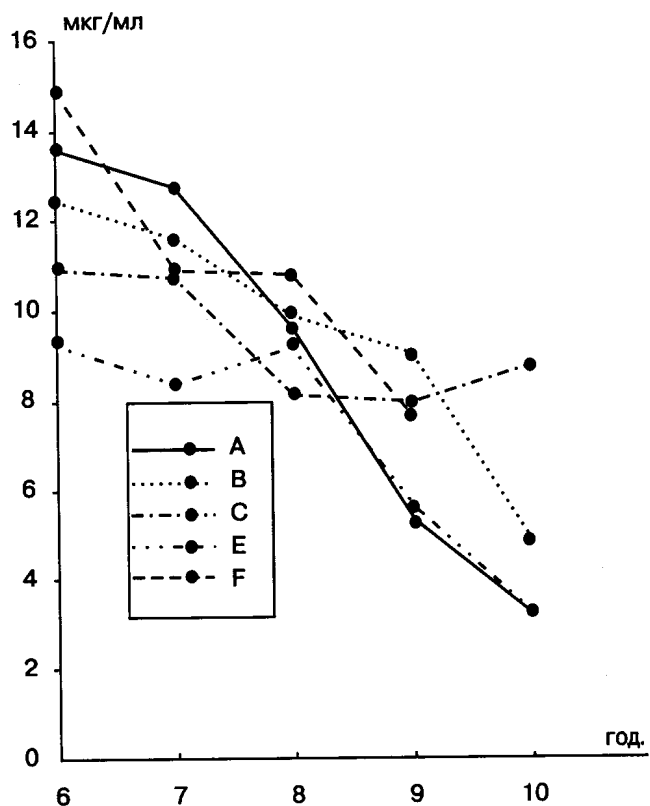


Схема 2. Концентрація лідокаїну в сироватці людини після прийому Rythmocardyl через 6, 7, 8, 9, 10 год.

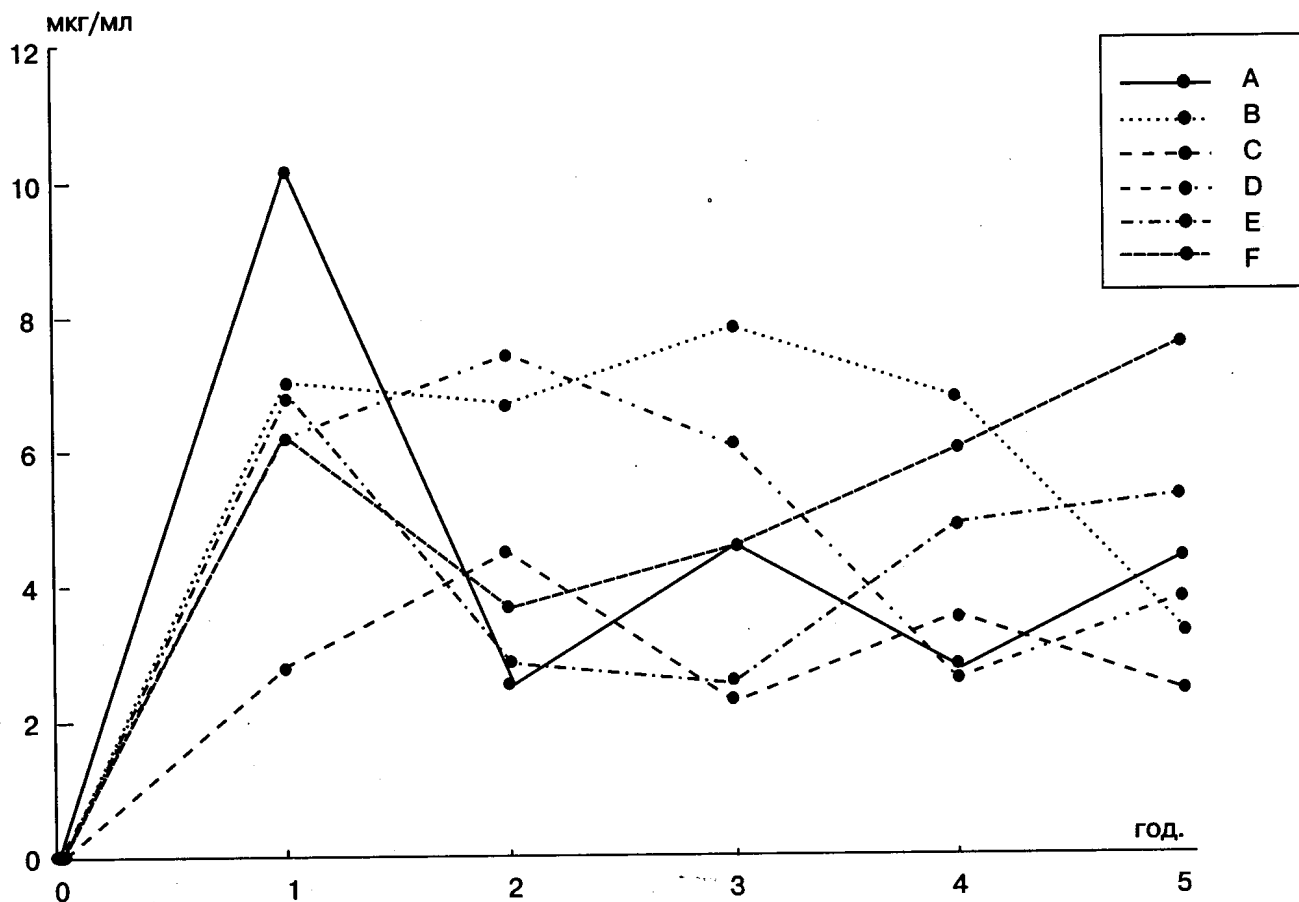


Схема 3. Концентрація лідокаїну в сироватці людини після прийому Rythmocardyl через 1, 2, 3, 4, 5 год.

Результати та їх обговорення

Одержані результати наведені у таблицях і на схемах.

У сечі лідокаїн не визначали. У сироватці крові тварин була визначена концентрація — 10,21 мкг/мл, що в перерахунку на концентрацію у крові складає при-

близно 5,10 мкг/мл. У сироватці добровольців визначена концентрація лідокаїну складала 4,88 мкг/мл, що у крові складає приблизно 2,44 мкг/мл. Визначена концентрація лідокаїну у крові є ефективною. У добровольців побічна дія лідокаїну при одноразовому прийомі у дозі 400 мг не спостерігалась.

ВИСНОВКИ

1. Лідокаїн добре всмоктується у кишечнику при пероральному введенні.

2. При прийомі одноразової дози лідокаїну (400 мг) препарат через годину досягає у крові людини ефективної лікувальної концентрації, яка зберігається протягом 4,5 годин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Angelo H.R., Bonde J., Kampmann J.P., Kastrup J. // *Scand. Clin. Lab. Invest.* — 1986. — Vol. 46, №7. — P. 623-627.
2. Gabor G. *A lidokaine Kardiologiaban.* — Budapest, 1976. — P. 132.
3. Lalka D., Meyer M.B., Duce B.R., Elvin A.T. // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1976. — №19. — P. 757-766.
4. Mien H.B., Tibor R. *A lidocain hatasa a kamrai extrasystolian es a kutyan kiserleti kepzett kampravezetesi zavarokon.* — Budapest, 1983. — P. 39.
5. Prat M., Bruguerolle B. // *Clin. Chem.* — 1986. — Vol. 32, №11. — P. 2098.
6. Szekeres L., Papp J.G. *Experimental cardiac arrhythmia and antiarrhythmic drugs.* — Akad. Medicine Kiado R.T. — Budapest, 1971. — P. 125.
7. Watson W.A., Sands V.F., Barlow J.C. et al. // *DICP.* — 1991. — Vol. 25, №5. — P. 463-465.
8. Wojcicki J., Sulikowski T., Wojcicki M. et al. // *Chem. Abs.* — 1995. — Vol. 123. — P. 26.

Адреса для листування: Ttuong Dai Hoc
Duoc Ha Noi ho Le Thanh Tong 13 —
Ha Noi. Tel. +84(48) 25-45-39.

Надійшла до редакції 13.11.1998 р.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату “Адельфан” виробництва компанії “Hindustan Ciba-Geigy L.T.D.” (Індія) У хворого 46 років з гіпертонічною хворобою II ст. після включення адельфану у фармакотерапію (тричі на добу по 1 табл. перорально) на 8 добу з’явились скарги на нежить, які не були пов’язані із застудою. Відміна або корекція дози адельфану не проводилась. Після закінчення курсу лікування зазначені явища зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від УНМУ.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦИЯ — СОВРЕМЕННАЯ ТЕОРИЯ ОПТИМАЛЬНОГО ПРОИЗВОДСТВА И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВ

И.М.Перцев, И.А.Зупанец

Украинская фармацевтическая академия

Ключевые слова: биодоступность; терапевтическая неэквивалентность; вспомогательные вещества; технологические процессы

Рассмотрены основные положения биологической фармации — современной теории производства лекарств, направленные на повышение их эффективности и снижение возможных нежелательных воздействий на организм. Обоснована медицинская значимость технологических факторов: физического состояния (влияние полиморфных модификаций, дисперсности, оптических, электрофизических и др. характеристик) лекарственной субстанции, природы и количества вспомогательных веществ, вида лекарственной формы, технологических приемов и аппаратуры, используемых в производстве лекарств. Открытие феномена “терапевтической неэквивалентности лекарств” ускорило развитие их стандартизации на всех этапах создания (разработки состава, экспериментального изучения, клинической апробации), производства, продвижения от производителя до потребителя, включая применение в медицинской практике.

В середине 20 столетия бурное развитие естествознания и промышленного производства с его мощной научно — исследовательской базой позволило открыть явление терапевтической неэквивалентности лекарств, которые полностью отвечали требованиям фармакопеи и другим спецификациям, содержали равные количества лекарственных субстанций в виде тождественных лекарственных форм, но отличались только методами приготовления или видом входящих вспомогательных веществ.

Открытое экспериментально и подтвержденное в условиях клиники явление биологической неэквивалентности лекарств [5] потребовало принципиальной переоценки традиционной фармацевтической концепции, которая учитывала, в основном, мелкосерийное производство лекарств и использовала товароведческий подход к оценке их качества. Лекарство рассматривалось как простая механическая смесь дейст-

вующих и вспомогательных веществ, а его технология не учитывала явлений, протекающих в процессе приготовления и хранения.

Промышленное производство лекарств, получившее новый импульс развития и новые теоретические воззрения на лекарство, как продукт сложных технологических процессов, потребовало создания собственной фармацевтической научной базы и внедрения в производство новейших аналитических исследований, способных регистрировать все изменения, протекающие в процессе приготовления и хранения лекарств, начиная от синтеза действующей субстанции и заканчивая готовым лекарственным препаратом. Только новая биофармацевтическая концепция, базирующаяся на точном научном эксперименте, смогла объяснить влияние многочисленных технологических (фармацевтических) операций (приемов) на терапевтическую эффективность лекарства, обосновать

их медицинскую (биологическую) значимость [7].

Изучение влияния указанных технологических факторов на биологическую доступность лекарств стало предметом рассмотрения новой научной дисциплины — биофармации, которая, благодаря своей научной динамичности, к 70-тым годам текущего столетия сформировалась в современную фармацевтическую теорию, изучающую взаимоотношение лекарств, как особой физико-химической системы и макроорганизма, как биологической системы с учетом влияния на биодоступность технологических факторов.

Анализ мировых достижений в области биофармации позволяет сформулировать следующие направления этой научной дисциплины:

- ✓ исследование влияния “простой химической модификации” и физического состояния лекарственного вещества на процессы его высвобождения и всасывания, а также стабильность и другие свойства лекарственного препарата;
- ✓ исследование влияния природы и количества вспомо-

гательных веществ на биодоступность и стабильность лекарств;

- ✓ исследование влияния вида лекарственной формы на фармакокинетику лекарственного вещества, включенного в её состав;
- ✓ исследование влияния технологических процессов и способа приготовления на эффективность и свойства лекарственных препаратов.

В связи с тем, что биофармацевтические исследования базируются на знании процессов всасывания веществ и использования методик фармакокинетики, естественно, что эти исследования также включаются в сферу заинтересованности биофармации (клинической биофармации).

Таким образом, круг интересов биофармации охватывает широкий комплекс взаимосвязанных проблем, определяющих эффективность лекарственной терапии. Однако с точки зрения производства лекарств наиболее важной задачей биофармации является изучение влияния переменных технологических факторов на основное свойство лекарства — биодоступность или лечебную эффективность.

Первичной лечебной активностью любого лекарственного вещества является его химическое строение и обусловленные им физико-химические свойства. Однако на фармакодинамику субстанции существенное влияние оказывают и "вторичные" свойства, приобретенные в результате направленного технологического вмешательства при приготовлении лекарственного препарата, например, изменении степени дисперсности, сочетании со вспомогательными веществами, приготовлении оптимальной лекарственной формы [7]. Поэтому изучение влияния переменных технологических факторов на биодоступность лекарственных веществ, их стабильность в процессе хранения лекарства и другие показатели является совершенно обязательным. Рассмотрим этот вопрос на конкретных примерах.

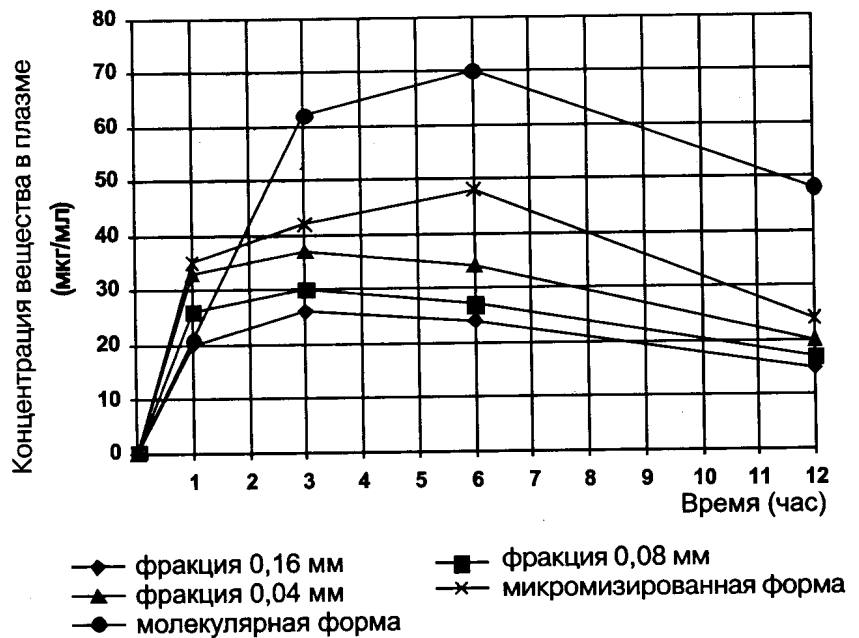


Рис. 1 Влияние степени дисперсности левомицетина на кинетику всасывания из мази на вазелиновой основе

В литературе химическое состояние вещества очень часто описывается как "простая химическая модификация". Под этим термином понимают использование лекарственных и вспомогательных веществ в виде оснований, кислот, различных солей и других соединений, например, пенициллины, кодеин основание и кодеин фосфат, альгиновая кислота и её натриевая и кальциевая соли и т.д. Поскольку у них полностью сохраняется ответственная за фармакологический эффект часть молекулы, то ранее в фармакотерапии разрешалась замена одного вещества другим. Однако применение различных простых модификаций лекарственных субстанций в условиях клиники показывает различные результаты, проистекающие из разницы их фармакокинетики. Так, все пенициллины в основе молекулы имеют 6-аминопенициллиновую кислоту, обуславливающую антимикробное действие, но в клиническом отношении отличаются быстротой, наступлением и продолжительностью антибактериального действия, эффективностью при различных путях введения, способностью накапливаться в различных органах и тканях, а также активностью в отношении различных микроорганизмов.

Аскорбиновая кислота и аскорбинат натрия сохраняют основную функцию витамина С, но последний обладает способностью изменять электролитный баланс организма в большей степени и угнетает функцию инсулярного аппарата у больных сахарным диабетом.

Хинин в медицинской практике может быть использован в виде хинина сульфата (растворимость 1:800), хинина хлорида (растворимость 1:34) и хинина бромида (растворимость 1:16). При сохранении основного действия хинина его соли будут иметь разную кинетику всасывания.

Отсюда следует вывод о недопустимости произвольной замены лекарственных веществ, что иногда диктуется чисто технологическими или экономическими соображениями. Учет влияния "простой химической модификации" в практике позволяет повысить эффективность лекарственного вмешательства, уменьшить расход лекарств, повысить их стабильность.

С биофармацевтической точки зрения, при производстве лекарств очень важно уделять внимание физическому состоянию вещества, например, полиморфизму, степени дисперсности, агре-



Рис. 2. Кинетика всасывания левомицетина из мазей на различных гидрофобных мазевых основах

гатному состоянию, форме кристаллов, фильности, оптической активности и др. Эти характеристики обуславливают поверхностные свойства исходных веществ и могут явиться причиной терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов, проявления ими побочного действия.

Полиморфные модификации одного и того же вещества обладают различной растворимостью, температурой плавления, стойкостью к окислению и другим деструктивным процессам, имеют неодинаковую скорость абсорбции, а также стабильность в лекарственных препаратах.

Знание этих процессов, рациональное использование технологических приемов в сочетании со вспомогательными веществами позволяет изменять эти процессы в нужном направлении, получать модификации веществ с большей активностью и стабильностью.

Степень измельчения лекарственного вещества предопределяет полноту и степень его всасывания [1, 3]. Установлена фармакотерапевтическая значимость сте-

пени измельчения для антибиотиков (см. рис. 1), сульфаниламидов, салицилатов, стероидов, производных фурана и многих других. На фармацевтических предприятиях внедрено микронизирование, что повысило эффективность лекарственной терапии с использованием меньших доз лекарственных субстанций, например, ацетилсалициловой кислоты, дигоксина, гризеофульвина и др.

Степень измельчения вещества может оказывать влияние и на величину проявления побочного действия. Например, при приеме ацетилсалициловой кислоты в желатиновых капсулах (величина частиц около 1680 мкм) наблюдаются более частые и более интенсивные кровотечения, чем при использовании мелкого (около 125 мкм) порошка, что объясняется более быстрым растворением вещества в желудке и меньшим раздражением слизистой оболочки.

Все это обусловило строгую регламентацию размера частиц вещества, учета наличия его опти-

ческой активности и других свойств при разработке НТД на лекарственные препараты.

Современная биофармацевтическая концепция требует строгого учета влияния вспомогательных веществ на биодоступность лекарственных субстанций. Вспомогательные вещества рассматриваются как активные компоненты лекарственных систем, способные взаимодействовать с лекарственной субстанцией, изменять скорость и полноту их всасывания и таким образом существенно влиять на эффективность лекарственной терапии. Отсюда одна из главных задач биофармации — изучение и учет этого влияния на фармакокинетику лекарственного вещества и стабильность лекарственной системы. Так, твин-80 ускоряет всасывание витаминов А, Д, Е. В присутствии полиэтиленоксида резко замедляется абсорбция фенобарбитала, не изменяется в случае других барбитуратов и увеличивается всасывание левомицетина в десятки раз. Биодоступность ацетилсалициловой кислоты увеличивается в присутствии твина-80, норсульфазола — мочевины, а салициламида — поливинилпирролидона.

Особенно сильное влияние вспомогательных веществ [1, 2, 3, 4] на терапевтическую эффективность отмечается в таких лекарственных формах, как мази и суппозитории, где на их долю приходится 90% и более (см. рис. 2 и 3). Анализ экспериментальных данных, в том числе и собственных, показывает, что главная роль вспомогательных веществ сводится к модификации фармакокинетики лекарственных веществ и только затем — к роли формообразователей. Такой подход при создании новых лекарств позволяет в большей степени обеспечивать селективность действия лекарственных веществ, уменьшать или полностью устранять побочное действие лекарств, повышать их стабильность. Только при научно обоснованном применении вспомогательных веществ удается обеспечить необходимое действие лекарства.

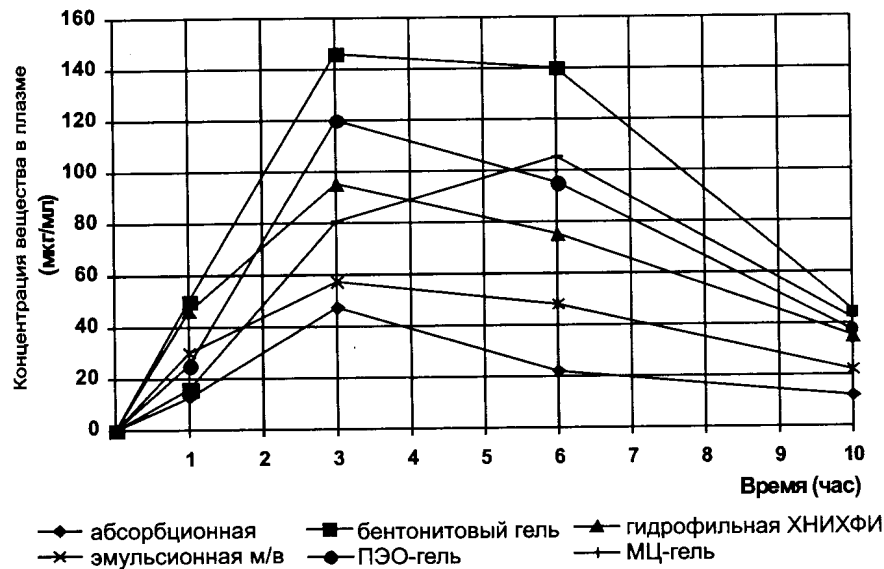


Рис. 3. Кинематика всасывания левомицетина из мазей на различных гидрофильных мазевых основах

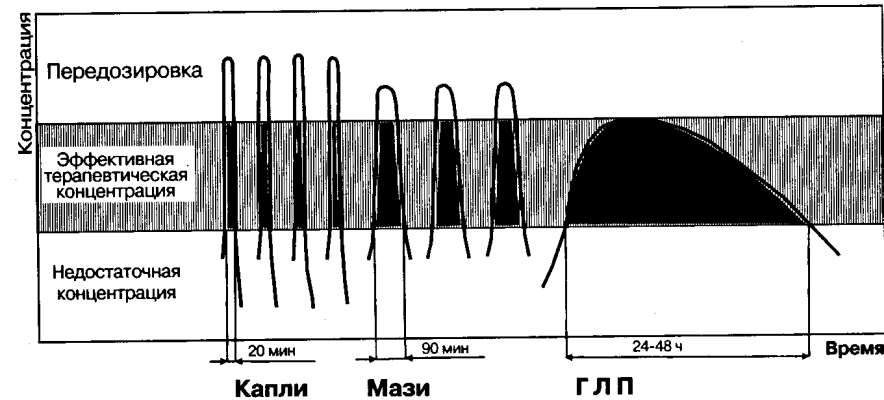


Рис. 4. Влияние вида лекарственной формы на терапевтическую эффективность лекарств

Биофармацевтические исследования показали существенную зависимость от вида лекарственной формы не только терапевтической эффективности лекарственной субстанции, но и развитие нежелательных реакций организма на введенное лекарство [3, 6]. Нередки случаи, когда лишь заменой вида лекарственной формы удается достичь желаемого результата, избежав при этом побочного действия лекарства. Например, применением суппозиторов с индометацином вместо таблеток или применением инъекционных растворов и суппозиторов вместо пероральных лекарственных форм с некоторыми сердечными гликозидами. Вид лекарственной формы предопределяет путь введения лекарствен-

ного препарата, время его лечебной эффективности, наличие возможной передозировки, условия хранения, стабильность и другие характеристики. Это наглядно демонстрируют данные о различных видах офтальмологических лекарственных форм, представленных на рис. 4.

Сравнивая глазные капли, мази и полимерные пленки можно отметить, что главным недостатком капель и мазей является низкая лечебная эффективность по сравнению с пленками, необходимая концентрация вещества обеспечивается непродолжительно, возможна передозировка, необходимо проводить большое количество инстилляций и т.д. Только со становлением биофармации вид лекарственной формы приобрета-

ет подлинно научно обоснованную значимость как структурной единицы фармакотерапии.

Биофармация дала теоретическое обоснование и технологических процессов (приемов) с точки зрения их влияния на фармакокинетику лекарственных веществ в сложной лекарственной системе. Способы приготовления лекарств в значительной степени влияют на скорость высвобождения, интенсивность и полноту всасывания лекарственных веществ. Продолжительность терапевтического действия лекарственной субстанции зависит от времени ее пребывания в биожидкости или времени контакта с тканями (при местном применении). Например, изменяя вязкость глазных капель путем добавления к раствору высокомолекулярных соединений можно увеличить их адгезивную способность. Так, глазные капли с пилокарпина гидрохлоридом, гоматропина гидробромидом и др. веществами, приготовленные на 1% растворе метилцеллюлозы, удерживаются на поверхности роговицы глаза в течение 60 мин., а приготовленные на дистиллированной воде — 6 мин.

Использование в фармацевтическом производстве процесса покрытия поверхности таблеток, драже, гранул оболочками различного состава позволяет, с одной стороны, избежать раздражающего действия лекарственных веществ на слизистую, а с другой стороны, защитить субстанцию от деструктивного воздействия желудочного сока (например, эритромицина основания). Подбор состава оболочки позволяет локализовать место высвобождения лекарственной субстанции из таблетки, например, в желудке или кишечнике, что имеет важное значение при применении слабительных или глистогонных средств. Кроме того, позволяет получить лекарственные препараты пролонгированного действия.

ВЫВОДЫ

Задачей биофармации является максимальное повышение эффективности лекарств и снижение до минимума возможного не-

желательного их действия на организм, что совпадает с требованиями современной клинической фармации.

Открытие явления терапевтической неэквивалентности лекарств не только послужило тол-

чком к развитию биологической фармации, но сообщило импульс исключительной силы к развитию обязательной стандартизации лекарств на всех этапах: разработки состава и изучения лекарств в условиях лаборатории (GLP),

их клинической апробации (GCP), производства (GMP), продвижения готовой продукции до потребителя (GDP), а также правильного их медицинского использования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жогло Ф., Возняк В., Попович В. та ін. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довідковий посібник. — Львів. держ. мед. ун-т, 1996. — 95 с.
2. Нагорний В.В., Голозкін В.О., Кечин І.Л. //Фармац. журн. — 1994. — №3. — С. 85-88.
3. Перцев І.М. //Хим.-фарм. журн. — 1977. — №1. — С. 101-105.
4. Перцев І.М., Даценко Б.М., Гунько В.Г. та ін. //Клінічна фармація. — 1997. — Т. 1, №1. — С. 28-31.
5. Рудик Ю.С., Жмуро О.В. //Клінічна фармація. — 1999. — Т. 3, №1. — С. 91-95.
6. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. — М.: Медицина, 1974. — 336 с.
7. Технология лекарственных форм / Под ред. Т.С.Кондратьевой. — М.: Медицина, 1991. — Т. 1. — 496 с.

Адрес для переписки: 310002, г. Харьков,
ул. Пушкинская, 53. Тел. (0572) 45-00-86.
Украинская фармацевтическая академия

Поступила в редакцию 31.05.1999 г.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату “Метотрексат” (табл. по 0,0025 г) виробництва компанії “EBEWE” (Австрія)

У хворої 45 років з ревматоїдним поліартритом серонегативним II ст. після включення в комплексну фармакотерапію (одночасно пацієнтка отримувала піроксикам, діалон) метотрексату (0,0025-0,005 г перорально на добу) на 14 день розвинулась алопеція. До госпіталізації хвора нерегулярно (по 7,5 мг на тиждень) приймала метотрексат на протязі останніх років. Відміну або корекцію дози метотрексату не проводили. Стан хворої (у зв'язку з побічною дією) через тиждень залишався без змін.

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

Інформація надійшла від Центральної клінічної лікарні м.Києва.

ДО ПИТАННЯ РОЗРОБКИ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ БДЖІЛЬНИЦТВА

О.І.Тихонов, С.О.Тихонова, М.Л.Сятиня*, Т.В.Калініченко, І.А.Сокурєнко

Українська фармацевтична академія
Представництво "Гедеон Ріхтер" в Україні*

Ключові слова: технологія; дослідження; продукти бджільництва; тверді лікарські форми

Представлені підсумки багаторічних комплексних наукових досліджень щодо створення твердих лікарських форм на основі продуктів бджільництва та впровадження їх у медичну практику. Науково обґрунтовані принципи використання продуктів бджільництва при створенні твердих лікарських форм. Розроблені 15 твердих лікарських форм у вигляді таблеток, гранул, капсул, стоматологічних плівок, карамелей, які знаходяться на різних етапах впровадження. Дві субстанції (фенольний гідрофобний препарат прополісу та фенольний гідрофільний препарат прополісу) і таблетки "Прополін" впроваджені у промислове виробництво.

Сучасна епоха характеризується високим темпом життя, зростаючим рівнем нервової напруги, збільшенням забруднення навколишнього середовища промисловими відходами, підвищенням радіаційного фону. У зв'язку з цим актуальним стає створення нових лікарських препаратів на основі природної сировини.

В наш час основна маса вітчизняних лікарських препаратів (близько 80%) випускається у вигляді твердих лікарських форм (таблеток, гранул, спансул, капсул, драже).

За дисперсологічною класифікацією тверді лікарські форми являють собою вільні чи зв'язані твердофазні дисперсні системи, що складаються з одного або декількох компонентів.

За ступенем зв'язаності тверді лікарські форми можуть бути: вільнодисперсними (порошки); частковозв'язаними (гранули, спансули); повністю зв'язаними (при пресуванні — таблетки, при на шаруванні — драже).

Порошки та гранули випускають у однодозових упаковках. Гранули як лікарська форма використовуються насамперед для препаратів, в яких сума лікарських та допоміжних речовин в одній дозі має масу більше одного грама. Гранульована лікарська форма дозволяє підвищити стабільність лікарських речовин, поліпшити смак ліків, прискорити розчинність та розпад. Особливо часто гранули готують з лікарських речовин рослинного походження, що вимагають для застосування великих доз, які не вміщуються в одній таблетці.

При виробництві гранул використовують такі ж лікарські та допоміжні речовини, технологічні прийоми та обладнання, що й при таблетуванні. Найбільш поширеною твердою лікарською формою на теперішній час є таблетки, виробництво яких щороку зростає на 10-15%.

У країнах СНД обсяг виробництва звичайних таблеток складає близько 90%, дражированих — 9,4%, з сухим покриттям — 0,5%, з плівковим — близько 0,1%.

Широке використання таблеток пояснюється рядом переваг у порівнянні з іншими лікарськими формами:

— зручністю використання твердих лікарських форм, точність дозування, регулювання всмоктування лікарських речовин з таблеток за місцем локалізації (шлунок, кишечник та ін.), можливістю поєднувати несумісні за фізико-хімічними властивостями та терапевтичною дією лікарські речовини, можливістю маскувати неприємний запах, смак, колір;

— можливістю повної механізації та автоматизації виробництва; високою продуктивністю та економічністю; гігієнічністю виробництва;

— високою компактністю, портативністю, стійкістю до впливу несприятливих механічних та кліматичних факторів, зручністю транспортування, зберігання [7].

Тенденція щодо ТЛЗ надійно прогнозується і на наступні роки. На кафедрі аптечної технології ліків Української фармацевтичної академії під керівництвом акад. О.І.Тихонова створено 15 твердих лікарських форм у вигляді таблеток та гранул, які знаходяться на різних етапах впровадження (рис.):

— освоєний промисловий випуск 3 препаратів;

О.І.Тихонов — доктор фарм. наук, професор, завідувач кафедри аптечної технології ліків, проректор з наукової роботи Української фармацевтичної академії (м. Харків)

М.Л.Сятиня — кандидат фарм. наук, директор представництва "Гедеон Ріхтер" в Україні (м. Київ)

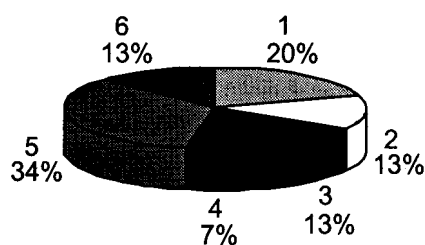


Рис. Тверді лікарські форми на основі продуктів бджільництва за рівнем впровадження у виробництво: 1 — освоєний промисловий випуск; 2 — дозволені до медичного застосування та промислового випуску; 3 — завершені клінічні випробування; 4 — проходять клінічні випробування; 5 — завершені доклінічні випробування; 6 — проходять доклінічні випробування.

— дозволені до медичного застосування та промислового випуску 2 препарати;

— завершені клінічні випробування 2 препаратів;

— проходить клінічні випробування в Україні та Росії 1 препарат;

— завершені доклінічні випробування 5 препаратів;

— проходять доклінічні випробування 2 препарати.

З давніх часів люди використовували в народній медицині продукти бджільництва (бджолиний мед та яд, маточне молочко, квітковий пилок, прополіс).

Прополіс (бджолиний клей) є продуктом життєдіяльності бджіл та має широкий діапазон фармакологічної дії (антимікробну, протизапальну, протівірусну, анестезуючу, регенеруючу).

Методом фракційного екстрагування з прополісу були вилучені дві біологічно активні субстанції: фенольний гідрофобний препарат прополісу (патент №856075) [1] та фенольний гідрофільний препарат прополісу (патент №484871) [3], які дозволені

МОЗ України та Росії до медичного застосування та промислового виробництва. Відсутність в цих субстанціях восків, смол, добрі технологічні властивості використання дозволяють досягти точності дозування при виготовленні різноманітних лікарських форм [11].

Широке застосування у фармацевтичній технології знайшла водорозчинна субстанція — фенольний гідрофільний препарат прополісу (ФГПП). До складу ФГПП входять фенолкарбонові кислоти, оксикумарини та флавоноїди, флавоноли. Кількісний вміст суми фенольних сполук, згідно з розробленою нами ФС 42У-34/42-112-96 [13], складає не менше 25%. Хімічний склад обумовлює лікувальну дію ФГПП: антимікробну, протизапальну, ранозагоюючу.

У результаті проведених фармакологічних досліджень було вста-

Таблиця 1

Тверді лікарські форми на основі фенольного гідрофільного препарату прополісу (патент №484871 Росії)

№ п/п	Назва лікарського препарату	Форма випуску	Фармакологічні властивості, показання до застосування	Рівень впровадження, автори
1	Прополтин	Таблетки, покриті кишковорозчинною оболонкою, які містять 0,05 фенольного гідрофільного препарату прополісу	Протизапальна, мембраностабілізуюча дія, антивірусна активність щодо ентеральних серотипів коронавірусів. Рекомендований для лікування гастроентероколітів коронавірусної етіології, перитонітів	Препарат пройшов клінічні випробування в Україні та Росії з позитивним результатом. Нак. №2 від 26.02.98 р. ФК МОЗ України (О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, С.О.Тихонова, Л.І.Яковенко, Л.А.Панченко, Л.В.Яковлева)
2	Прополтин	Гранули в одноступових пакетах	Рекомендований для застосування в педіатричній практиці для лікування колітів, ентеритів коронавірусної етіології	Препарат пройшов клінічні випробування в Україні та Росії з позитивним результатом. Нак. №2 від 26.02.98 р. ФК МОЗ України (О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, С.О.Тихонова, Л.А.Панченко, Л.В.Яковлева)
3	Прополтин (капсули)	50 капсул по 0,1 фенольного гідрофільного препарату прополісу	Антихелікобактерна, протизапальна та репаративна активність. Застосовується для лікування виразкової хвороби шлунка та хронічного гастриту	Завершені доклінічні випробування. Подані документи до ФК МОЗ України, лист №5.12-398/А від 19.04.99 р. (О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, О.С.Данькевич)
4	Фепрогіт	Таблетки, покриті оболонкою, які вміщують 0,1 фенольного гідрофільного препарату прополісу	Антимікробна, протизапальна та протикашлева дія. Рекомендується для лікування стоматитів, ангіни, а також заспокоєння подразнень порожнини рота та глотки	Препарат проходить клінічні випробування в Україні та Росії. Нак. №13 ФК МОЗ Росії від 08.07.93 р. (О.І.Тихонов, В.М.Левковський)
5	Стоматологічні плівки з фенольним гідрофільним препаратом прополісу	Плівки в контурно-чарунковій упаковці по 10 штук	Протизапальна, регенеруюча, місцевоанестезуюча та антимікробна дія. Сприяє прискоренню епітелізації уражень слизової оболонки порожнини рота, зменшує запальний процес та біль. Рекомендується для лікування стоматитів різноманітної етіології, тріщин губ. Застосування препарату приводить до швидкої та безболісної епітелізації слизової оболонки	Завершені доклінічні випробування. Лист №211-2581-10/2845 ФК МОЗ Росії від 30.10.89 р. (О.І.Тихонов, В.Д.Куценко)

Таблиця 2

**Тверді лікарські форми на основі фенольного гідрофобного препарату прополісу
(патент №1740 України, патент №856075 Росії)**

№ п/п	Назва лікарського препарату	Форма випуску	Фармакологічні властивості, показання до застосування	Рівень впровадження, автори
1	Прополін	Таблетки, покриті оболонкою, які містять 0,01 фенольного гідрофобного препарату прополісу	Антиульцеровгенна, гепатозахисна, репаративна та антиоксидантна дія. Рекомендований при виразках шлунка та дванадцятипалої кишки, ураженнях печінки	Освоєний промисловий випуск. Наказ №270 ФК МОЗ України від 07.10.94 р. Реєстраційний номер 94/270/3 (О.І.Тихонов, Т.М.Буднікова)
2	Флаїт	Гранули в однодозових пакетах, які містять по 0,02 фенольного гідрофобного препарату прополісу	Гепатопротекторна та мембраностабілізуюча дія. Рекомендований для лікування виразок шлунка у дітей різних вікових груп, а також гепатопатій різноманітної етіології	Препарат проходить доклінічні випробування (О.І.Тихонов, Лао Саветхі)

новлено, що ФГПП має більш широкий спектр активності, зокрема, у відношенні коронавірусу, який викликає кишкові інфекції.

Разом з тим, незважаючи на інтенсивний скринінг, що проводиться у всьому світі, кількість протівірусних препаратів для лікування ряду інфекцій обмежена. Тому доцільним стало створення антикоронавірусного препарату у формі таблеток та гранул для лікування гострих кишкових інфекцій.

На підставі комплексу проведених досліджень відпрацьований технологічний процес отримання таблеток під умовною назвою "Прополтин", покритих кишковорозчинною оболонкою, і розроблений пусковий регламент на їх виробництво.

У результаті клінічних досліджень таблеток "Прополтин" було встановлено, що препарат має позитивний вплив на динаміку клінічних показників у хворих на гострий гастроентерит коронавірусної етіології, не чинить побічного впливу, добре переноситься пацієнтами, не викликає алергійних реакцій. У ряді випадків має помірно виражений ефект на показники клітинного імунітету у хворих з гострими кишковими інфекціями.

Окрім "Прополтину" на основі фенольного гідрофільного препарату прополісу розроблені препарати "Фепрогіт" та стоматологічні плівки. Дані наведені у табл. 1.

На основі фенольного гідрофобного препарату прополісу були розроблені 2 препарати — "Прополін" [5] та "Флаїт", які мають гепатопротекторну, мембраностабілізуючу та антиоксидантну дію. Дані наведені у табл. 2.

На кафедрі аптечної технології ліків під керівництвом акад. О.І.Тихонова розроблений новий препарат у формі карамелі з фенольним гідрофобним препаратом прополісу. Експериментальними дослідженнями доведено, що оптимальним є склад карамелі, яка містить ФГПП, ментол, олію евкаліптову, кислоту лимонну, цукор, патоку. Карамелі мають антимікробну, протизапальну, анестезуючу, репаративну дію.

Ментол вводили як дезінфікуючий, анестезуючий, освіжаючий засіб, який звужує судини при захворюваннях носоглотки та знімає набряк. Евкаліптова олія застосовувалась для полегшення кашлю і кращого відділення харкотиння. Лимонна кислота була введена для корекції смаку. Вона надає карамелі більш приємного кисло-солодкого смаку, сприяє кращому слиновідділенню, а це, в свою чергу, поліпшує розсмоктування карамелі у порожнині рота. Лимонна кислота, розчинена у цукровому сиропі, також сприяє нарощенню інвертних цукрів, які прискорюють утворення у карамельній масі аморфної структури на відзнаку від кристалічної сахарози. На сьогодні проводяться фізико-хімічні та фармакологічні дослідження.

На кафедрі аптечної технології ліків вперше створена безвідхідна технологія біологічно активної субстанції квіткового пилку "Поленаз" та таблеток "Полензим", покритих кишковорозчинною оболонкою. На підставі експериментальних даних технологічною комісією Держкоммедбіопрому України розроблені та затверджені пускові регламенти на їх виробництво. Розроблені та затверджені Фармакопейним комітетом МОЗ України також ТФС.

Ферментна субстанція "Поленаз" [2, 3] та таблетки "Полензим" дозволені до медичного застосування і промислового виробництва (нак. №5 від 30.05.97 р., нак. МОЗ України №21 від 05.02.98 р., р.п. №Р/98/21/13).

Таблетки "Полензим" застосовуються для замісної терапії при первинній і вторинній недостатності дисахаридаз. Препарат ефективний при лікуванні хронічного ентероколіту, панкреатиту, гепатиту, холециститу, гастродуоденіту, а також у комплексній терапії діабетичних ентеропатій у хворих на цукровий діабет (табл. 2) [6, 9].

Певний інтерес для розробки лікарських препаратів має отрута бджолина (якість регламентується ФС 42-2683-89) [12] завдяки широкому спектру фармакологічної дії. На основі бджолиної отрути на кафедрі аптечної технології ліків під керівництвом акад. О.І.Тихонова була створена нова лікарська форма — таблетки для електрофорезу "Апівен", які міс-

**Тверді лікарські форми на основі ферментної субстанції “Поленаза”,
бджолоїної отрути, сублімованого меду, спіруліни та обніжжя бджолоїного**

№ п/п	Назва лікарського препарату	Форма випуску	Фармакологічні властивості, показання до застосування	Рівень впровадження, автори
1	Поленаза	Порошок кремового кольору зі специфічним запахом	Інвертазна, амілолітична, ліполітична активність. Рекомендована як засіб замісної терапії захворювань шлунково-кишкового тракту, пов'язаних з уродженими та придбаними ензимопатіями	Дозволений до медичного застосування і промислового випуску. Пр. №1 ФК МОЗ Росії від 14.01.93 р. (О.І.Тихонов, О.С.Смирнова, С.О.Тихонова)
2	Полензим	Таблетки, покриті оболонкою, розчинною в кишечнику, які містять 50 мг ферментної субстанції	Інвертазна, оцукрююча, жовчогінна та гепатозахисна активність. Відновлює мікроциркуляторні процеси у слизовій кишечника, чинить протизапальну і репаративну дію. Рекомендований для замісної терапії первинної і вторинної недостатності при дисахаридах, а також при хронічному ентериті, панкреатиті, гепатиті	Дозволений до медичного застосування і промислового випуску. Пр. №1 ФК МОЗ Росії від 14.01.93 р. (О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, Г.Ю.Меркур'єва, С.О.Тихонова)
3	Полензим-Д	Таблетки, покриті кишковорозчинною оболонкою	Ензиматична активність. Рекомендований для лікування колітів, ентероколітів, кишкових ензимопатій	Завершені доклінічні дослідження. Лист №143-96 ФК МОЗ України від 01.03.96 р. (О.І.Тихонов, В.В.Літка, С.О.Тихонова)
4	Апівен	Таблетки для електрофорезу по 20 штук, які містять по 0,006 бджолоїної отрути	Антиоксидантна, антитромботична дія. Блокує біосинтез тромбіну, зменшує агрегацію тромбоцитів, активує фібринолітичні властивості крові, поліпшує коронарний кровоток, має гіполіпідемічну дію	Завершені доклінічні випробування. Лист №1995 ФК МОЗ України від 03.04.98 р. (О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, Т.В.Калініченко)
5	Спірумел	Таблетки №50, покриті оболонкою, які містять 0,300 спіруліни та 0,150 меду сублімованого	Виражена актопротекторна та мембраностабілізуюча дія. Рекомендовані як лікувальний та профілактичний засіб при підвищених розумових та фізичних навантаженнях для поліпшення обмінних процесів організму	Завершені доклінічні випробування. Лист №2820 ФК МОЗ України від 23.03.99 р. (О.І.Тихонов, І.А.Сокурєнко, С.О.Тихонова, Л.В.Яковлева, Д.Ю.Матвієнко)

тять по 0,006 бджолоїної отрути [10]. Дані по препарату наведені у табл. 3.

Одним з перспективних напрямків є створення комплексних препаратів на основі продуктів бджільництва і реліктових форм рослин. Тому при розробці препарату “Спірумел” у вигляді таблеток була використана природна біологічно активна субстанція синьо-зелена водорість (спіруліна) (проект ТФС 42У-), сублімований мед (проект ТФС 42У-).

Добре збалансований комплекс амінокислот у спіруліні й меді бджолоїному, наявність у субстанціях комплексу біологічно активних речовин дозволили розглядати комбінацію спіруліни та меду як перспективний засіб з актопротекторною (адаптогенною) активністю (табл. 3).

Таким чином, проведені багаторічні комплексні дослідження зі створення твердих лікарських форм з продуктами бджільництва. Пропонуються для застосу-

вання в медичній практиці 15 твердих лікарських форм у вигляді таблеток, капсул, гранул, стоматологічних плівок.

ВИСНОВКИ

1. Науково обґрунтовані принципи використання продуктів бджільництва при створенні твердих лікарських препаратів.

2. Розроблені 15 твердих лікарських форм та 3 субстанції на основі продуктів бджільництва, 2 субстанції і 1 препарат випускаються промисловістю.

ЛІТЕРАТУРА

1. А.с. 856075 СССР МКИ А 61 К 35/64. Тихонов А.И., Барабой В.А., Маршук М.И. — 2697559. — Заявл.: 18.12.78.
2. А.с. 1672633 СССР МКИ А 61 К 37/158. Тихонов А.И., Кабачный П.И., Чернобай В.Т. и др. // Открытия. Изобретения. — 1990. — Бюл. №17.
3. Пат. 1672633 СРСР від 04.01.88. Поленаза.

4. Пат. 484871 РФ МКИ А 61 К 17/00. Тихонов А.И. — 2010178/28-13. //Открытия. Изобретения. — Заявл.: 27.03.74. Опубл.: 25.09.75. — Бюл. № 35. — Приоритет 27.03.74.
5. Пат. 1748318 РФ МКИ А 61 К 35/64, 9/20. Тихонов А.И., Порожняк А.А., Будникова Т.Н., Рогожин Б.А. — 4784733/14. //Открытия. Изобретения. — Заявл.: 11.12.89.
6. Пат. 2057538 від 10.04.96. Полензим.
7. Сборник научных трудов ГНЦЛС. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П.Георгиевского, Ф.А.Конева. — Х.: ООО "Рирег", 1996. — С. 545.
8. Тихонов А.И., Сокуренок И.А., Пашнев П.Д. //Международ. сб. науч. тр. IV науч.-практ. конф. по созданию и апробации новых лекарственных средств "Лекарства — человеку". — Х., 1997. — Т. III. — С. 324-330.
9. Тихонова С.О. //Фармац. журн. — 1999. — № 1. — С. 71-75.
10. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Калініченко Т.В. // Вісник фармації. — 1997. — №2(16). — С. 2-5.
11. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Черних В.П. та ін. Теорія та практика виробництва лікарських препаратів прополісу / За ред. О.І.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
12. ФС 42-2683-89. Яд пчелиный.
13. ФС 42У-34/42-112-96. Фенольный гидрофильный препарат прополиса.

Адреса для листування: 310176, м. Харків,
вул. Блюхера, 4. Тел. (0572) 67-91-84.
Українська фармацевтична академія

Надійшла до редакції 30.05.1999 р.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату **"Ніфедипін"** (табл. по 0,02 г) виробництва компанії "Pliva" (Хорватія)
У хворого 39 років з гіпертонічною хворобою II ст. з приводу основного захворювання разом з капотеном був призначений ніфедипін (0,06 г перорально на добу). Після початку лікування останнім на 3 добу виникли тахікардія, гіперемія шкіри обличчя, відчуття жару, головний біль. Відміну або корекцію дози ніфедипіну не проводили, лікування продовжувалось, зазначені явища зникли без наслідків.

В минулому хворий скаржився на виникнення головного болю при застосуванні каптоприлу (капотену). Через 9 днів з'явився сухий кашель, який виникав періодично, протеїнурія. Препарат був відмінений. Зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений.

Інформація надійшла від Центральної клінічної лікарні м. Києва.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про гостру ниркову недостатність, викликану лікарськими засобами

Гостра ниркова недостатність (ГНН) належить до серйозних побічних реакцій, які виникають при застосуванні лікарських засобів (ЛЗ). Як відомо, у 10% випадків вона закінчується летально, а у 16% випадків у хворих залишаються функціональні зміни нирок (А.В.Астахова, 1997). У зв'язку з цим наводимо перелік основних ЛЗ, які викликають ГНН.

Антибіотики (40-50% випадків): аміноглікозиди (15% випадків), пеніциліни, цефалоспорины першої генерації, рифалпін, амфотерицин (80% випадків).

Протизапальні нестероїдні та анальгезуючі ЛЗ: аспірин, фенпрофен, індометацин, ібупрофен, напроксен, піроксикам, клонметацин, глассенін.

Йодконтрастні ЛЗ.

Інгібітори АПФ.

Протипухлинні ЛЗ: цисплатин, фосфамід, стрептозоцин, нітрозометилсечовина, метотрексат, інтерлейкін-2.

Інші (рідко): циклоспорин, алопуринол, борна кислота, котримазол (бісептол), поліміксин, ретинол, сульфамідаміди, тетрацикліни, тіазидні діуретики, тріамтерен, віоміцин, ванкомицин, ефіри фумарової кислоти, декстран-40, енфлуран, літій, циметидин, вітаміни Д (при гіпервітамінозах), інтерферони, кортикотропін, замінювачі глюкози.

Слід звернути увагу на те, що доведення причетності ЛЗ до розвитку ГНН проблема досить складна. Звичайно, зв'язок існує у випадках передозування (випадкового або навмисного) ЛЗ, відомих своїми нефротоксичними властивостями. Тобто мова йде про ГНН токсичного генезу, яка залежить від дози препарату.

Враховують термін початку розвитку ускладнень: якщо ГНН виникає відразу після початку лікування або в інтервалі до 48 год. від терміну його припинення, ЛЗ слід вважати причетним до розвитку ГНН.

Слід звернути увагу на те, що функція нирок може продовжувати погіршуватись навіть після припинення застосування деяких препаратів (наприклад, аміноглікозидів, які накопичуються в нирках). При призначенні ЛЗ короткими, повторними курсами (наприклад, мітоміцину або нітросечовини) функцію нирок слід контролювати протягом

багатьох місяців після завершення фармакотерапії.

Клінічних ознак та симптомів, специфічних для ГНН медикаментозного генезу, немає. Однак існує тісний зв'язок між конкретним препаратом і основними проявами ГНН. Наприклад, якщо на фоні лікування ЛЗ з групи НПЗЛЗ виникає нефротичний синдром з гострим інтерстиціальним нефритом, то це може бути пов'язане із застосуванням препарату.

Про медикаментозне походження ГНН можуть свідчити й інші явища, а саме: висипання на шкірі або ураження печінки, підвищення рівня IgE, еозинофілія, еозинурія; циркуляція антитіл до мембран ниркових каналців, що виявляється в період гострого тубулоінтерстиціального нефриту; наявність в інтерстиціальній тканині нирок епітеліальних гранульом, еозинофілів або клітин плазми, які виробляють IgE (виявляється гістологічно), відкладення антитіл вздовж каналцевих мембран (при імунофлюоресцентних дослідженнях). На жаль, специфічних тестів для доказу медикаментозної ГНН немає.

Загальнофізичні фактори ризику розвитку ГНН також впливають на виникнення цієї побічної дії.

1. Фактори, які залежать від стану хворого: вік, хронічна ниркова недостатність, втрата натрію, цироз печінки.

2. Фактори, які належать до клінічної ситуації: одночасне застосування декількох потенційно нефротоксичних препаратів.

3. Фактори, пов'язані з ЛЗ: високі дози, тривале введення, повторні курси лікування з незначним інтервалом.

Про вірогідність зв'язку ГНН з ЛЗ може свідчити її виникнення при повторному призначенні препарату (як правило, у перші 4 доби).

В усіх зазначених випадках необхідна відміна ЛЗ. Через розвиток ускладнень за механізмами гіперчутливості такий препарат ніколи не повинен призначатись хворому.

Роль ЛЗ у розвитку ускладнень може бути виключена в наступних випадках: якщо лікування препаратом почалося після старту розвитку ГНН або його прийом був припинений за 48 год. до старту; якщо були встановлені інші причини виникнення ГНН (у таких випадках можна продовжити або відновити його застосування); якщо спосте-

рігається поліпшення функцій нирок у період лікування ЛЗ у тій же дозі.

Міжнародна інформація про нефротоксичну дію ЛЗ

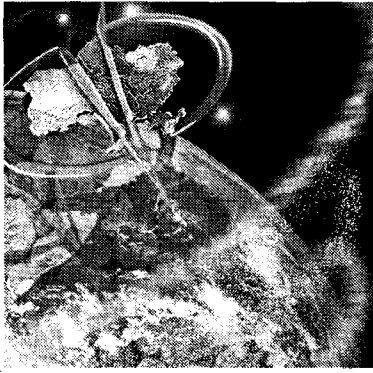
1. За даними Комітету з безпеки ЛЗ Австралії при призначенні хініну для лікування м'язових судом були зареєстровані 4 випадки потенційно небезпечного гемолітичного уремичного синдрому у 3 жінок та 1 чоловіка віком 35-63 років (WHO Pharm News Letters, 1996, 8). У двох осіб було відмічено повне видужання, щодо останніх виникла необхідність проведення діалізу. В зв'язку з цим було рекомендовано ніколи не призначати хінін хворим, у яких раніше виникали будь-які реакції на цей препарат, а також повторно після подібних ускладнень. Слід також пам'ятати, що хінін є в тонізуючих напоях та пиві, тому людям з різними несприятливими реакціями на хінін їх вживати не можна.

2. Журнал "Postgrad. Med.J." (1997, 73, 105-107) повідомляє про розвиток ГНН (олігурія, суттєве підвищення рівня креатиніну в плазмі) у хворого 56 років, якому 7 років тому була здійснена трансплантація нирки, в результаті призначення лозартану* (50 мг на добу) у зв'язку з гіпертонією. Тому слід звернути увагу на необхідність проведення суворого контролю функції нирок при фармакотерапії лозартаном.

3. За повідомленням журналу "Ann. Intern. Med." (1996, 124, 775), хвора 77 років, яка лікувалась лозартаном (добова доза 50 мг) протягом 6 тижнів, скаржилась на діарею та анорексію на протязі 2 тижнів. При госпіталізації рівень креатиніну в крові становив 37 мг/дл, азоту сечовини — 101 мг/дл. На фоні суттєвого зростання цих показників розвинулась олігурія. Препарат був відмінений, корекцію стану проводили діуретиками, після чого показники функції нирок відновились. Отже, звертається увага на ризик виникнення ниркової недостатності у хворих, які приймають лозартан.

Про всі випадки виникнення ГНН, пов'язані із застосуванням ЛЗ, просимо обов'язково повідомляти Центр побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України за адресою: 252151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5. Український НДІ кардіології ім. М.Д.Стражеска, відділення клінічної фармакології, Центр побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України. Тел. (044) 271-75-55.

*Лозартан (син. козаар, вироб. MSD, США) — антигіпертензивний препарат, інгібітор АПФ.



КЛІНІКО- ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ФІТОПРЕПАРАТІВ

РЕЦЕНЗЕНТИ РУБРИКИ:

БОБИРЬОВ В. М.

д. м. н., професор

ВОЙТЕНКО Г. М.

д. м. н., професор

DELLMOUR F.

науковий директор
Гомеопатичного центру
(Австрія)

ДЗЯК Г. В.

д. м. н., професор,
академік АМН України

ТИХОНОВ О. І.

д. ф. н., професор,
академік АНТК України

ФЕЩЕНКО Ю. І.

д. м. н., професор,
академік АМН України

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ОРИГІНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННИХ ІНГІБІТОРІВ ФЕРМЕНТІВ

Н.Ф.Маслова, С.І.Діхтярьов, Ж.А.Любецька, І.В.Кузнецова, Т.М.Носальська, Л.М.Корчагіна, В.М.Сухінін, Л.А.Січка

Державний науковий центр лікарських засобів

Ключові слова: інгібітор ліпази; інгібітор трипсину; ліполітична активність; коагулограма; фібриноліз; запалення

Представлені дані щодо фармакологічного вивчення інгібітора ліпази з насіння ярового рапсу та інгібітора трипсину з насіння бобових. Показано виражене інгібування ліполітичної активності ліпази гомогенату підшлункової залози, ліпази виробництва Олайнського заводу інгібітором трипсину. В досліджах на тваринах при ентеральному введенні інгібітор ліпази пригнічує зростання ліполітичної та фосфоліпазної активності при запаленні тканини гортані; інгібітор трипсину при спільному введенні з трипсином запобігає порушенню здатності крові до зсідання, відновлює до норми її фібринолітичні властивості. Одержані дані дозволяють вважати інгібітор ліпаз та інгібітор трипсину перспективними для створення на їх основі лікарських препаратів, які не мають вітчизняних аналогів.

Однією з умов підтримки необхідного для життя тканинного гомеостазу є забезпечення контрольованого рівня ферментативних реакцій за рахунок участі відповідних інгібіторів.

Переважа ферментативних процесів, зокрема, протеолізу понад допустимого рівня в умовах зниженої антиферментної активності може бути причиною важких патологічних процесів. До останніх належать панкреатити, геморагічні, шоківні стани, сепсис та ін. Існує думка, що жодна з патологічних реакцій не здійснюється без участі протеолітичних ферментів [2, 3].

Як відомо, до найважливіших факторів, які запускають протеоліз, належать ацидоз із значним (до 5,3) зниженням рН. На думку ряду авторів [8], саме такий рівень рН забезпечує переведення неактивних протеаз до активного стану у самій підшлунковій залозі із подальшим виходом їх у судинний протік. У зниженні рН приймають участь фосфоліпази та ліпази, які руйнують ліпідний шар

клітинних мембран з утворенням жирних кислот. Звідси первинна роль фосфоліпаз та ліпаз у розвитку запалення, зокрема, у підшлунковій залозі, а також геморагічних станів, зумовлених присутністю активного панкреатичного трипсину у системному кровотоці.

З урахуванням викладеного перспективним є використання інгібіторів фосфоліпази та ліпаз [6], а також інгібітора трипсину для лікування захворювань та порушень у згортальній системі крові [3].

Об'єктами дослідження були рослинні інгібітори ліпаз (ІЛ) та інгібітор трипсину (ІТ).

Матеріали та методи

ІЛ — ліпофільний комплекс насіння ярового рапсу [4], спосіб його одержання розроблений у ДНЦЛЗ і захищений патентом України [9].

ІТ — низькомолекулярний білок із насіння бобових був виділений у Запорізькому інституті олійних культур.

Дослідження проводили в дослідах *in vitro* та *in vivo*.

В досліджах *in vitro* визначали для ІЛ інгібуючу дію за методом [6] по відношенню до ліпаз рослинного і тваринного походження в порівнянні з ліпофільними комплексами рослин, дозволених до медичного застосування або як харчовий продукт. Для ІТ визначали інгібуючу дію на фібриноліз фібринових пластин, одержаних за методом Аструпа [1] в порівнянні з контрикалом.

Дослідження *in vivo* проводили на безпородних щурах масою 180-220 г. Інгібуючу дію ІЛ встановлювали по відношенню до ліполітичної та фосфоліпазної активностей тканини гортані із запаленням, викликаним внутрішньом'язовим введенням скіпідару у дозі 0,1 мл. Ліполітичну активність (ЛА) досліджували за методом [5], фосфоліпазну (ФЛА) — за методом [7]. Про інгібуючу дію судили за зменшенням цих активностей під впливом ентерального застосування інгібітора ліпаз у дозі 0,2 мл/кг.

Інгібуючу дію ІТ встановлювали за показниками зсідання крові на фоні підвищеного фібринолізу, викликаного внутріш-

Таблиця 1

Вплив інгібітора ліпаз на ліполітичну активність ліпаз тваринного та рослинного походження в дослідях *in vitro*

Умови досліджу	Інгібування, %
Ліпаза ПЗ + інгібітор ліпаз	73,6±3,8
ПЛ (Олайнський з-д) + інгібітор ліпаз	91,7±3,4
ПЛ (Олайнський з-д) + харчова рапсова олія	50,0±3,2
ПЛ (Олайнський з-д) + обліпихова олія	0
ПЛ (Олайнський з-д) + олія шипшини	0
Нігедаза (рослин. ліпаза) + інгібітор ліпаз	95,9±5,2

Примітка: ПЗ — підшлункова залоза; ПЛ — підшлункова ліпаза.

ньовенним одноразовим введенням трипсину (ВО "С-Петербурзький завод медпрепаратів"). За допомогою коагулографа Н-333 оцінювали тривалість процесу зсідання (Т) та часу початку ретракції та фібринолізу (Тз), максимальну амплітуду (А_{max}), яка характеризує показник гематокриту, міні-

мальну (А_{min}) — щільність згустка та амплітуду через 10 хв. після початку ретракції та фібринолізу (А_{10'}).

Результати та їх обговорення

Наведені у табл. 1 дані свідчать про проявлення ІЛ вираже-

ної інгібуючої дії на ЛА як гомогенату підшлункової залози, так і ліпази Олайнського заводу з показниками відповідно 73,6 та 91,7%. Аналогічна дія харчової рапсової олії у порівнянні з ІЛ у 2 рази менша. Обліпихова олія та олія шипшини повністю позбавлені дії, яка інгібує ліпазу підшлункової залози. ІЛ, що досліджується, виявляє виражену (на 95,9%) інгібуючу дію по відношенню до рослинної ліпази — нігедази.

Наведені у табл. 2 дані свідчать про значне підвищення ліполітичної (у 3,9; 6,9; 2,1; 0,68 рази) та фосфоліпазної (у 3,2; 8,6; 4,5; 2,9 рази) активностей тканини гортані шурів відповідно через 2, 5, 7 та 11 діб після відтворення запалення. Вживання ІЛ забезпечує зниження ЛА у 2,6 рази у порівнянні з патологією вже на

Таблиця 2

Ліпазна та фосфоліпазна активність тканини гортані шурів із скипідарним запаленням під впливом місцевого вживання ІЛ

Умови досліджу	Час спостереження, доба				
	Вихідні дані	2	5	7	11
Ліполітична активність					
Патологія	0,55±0,11	2,73±0,5	4,35±0,11	10,7±0,15	0,92±0,04
Патологія + ІЛ	0,51±0,09	1,06±0,1	0,96±0,08	0,57±0,04	0,14±0,02
Патологія + ОХ	0,55±0,17	2,6±0,2	1,57±0,07	0,78±0,02	0,56±0,03
Фосфоліпазна активність					
Патологія	0,13±0,02	0,55±0,11	1,25±0,12	0,72±0,05	0,51±0,02
Патологія + ІЛ	0,13±0,02	0,51±0,09	0,315±0,03	0,287±0,05	0,24±0,03

Примітка: ІЛ — інгібітор ліпаз; ОХ — олія хлорфіліпту.

Таблиця 3

Вплив інгібітора трипсину та контрикалу на лізис фібринових плівок, зумовлений трипсином (n=6)

Концентрація, мг/мл	Інгібітор трипсину		Контрикал	
	зона лізису, мм ²	% інгібув.	зона лізису, мм ²	% інгібув.
0	2436,6±82,2			
1	1298,8±22,5	46,7	1480,1±17,8	39,3
2	1012,7±8,2	58,4	1202,6±24,5	50,7
3	272,5±4,9	88,8	975,5±7,8	60,0
4	0	100,0	647,2±5,6	73,4
6	0		35,7±3,3	98,5
7			0	
8			0	

Таблиця 4

Деякі показники коагулограм у щурів при патології та при лікуванні інгібітором трипсину у порівнянні з контрикалом (n=6)

Умови досліджу	Символ	Час забору крові, хв.						
		вих.	30	60	120	180	240	24 год.
Трипсин	A _{min}	1,0±0,09	3,0±0,12	9,1±0,35	9,0±0,71	5,0±0,08	5,0±0,53	1,0±0,05
	A _{10'}	4,5±0,5	22,5±0,8	13,7±0,53	13,5±0,34	8,0±0,37	7,0±0,53	5,0±0,38
	T ₃	405±12,9	203±10,1	250±17,1	134±11,3	295±6,2	370±32,8	400±14,2
Трипсин + інгібітор	A _{min}	1,0±0,09	1,1±0,12	1,3±0,09	1,0±0,05	1,3±0,12	2,0±0,14	1,0±0,05
	A _{10'}	4,5±0,05	4,0±0,53	3,7±0,35	4,2±0,09	4,1±0,44	5,0±0,7	3,7±0,09
	T ₃	405±12,9	414±0,6	395±35,9	300±13,5	303±26,5	415±19,8	518±21,3
Трипсин + контрикал	A _{min}	1,0±0,09	1,0±0,03	1,0±0,03	0,5±0,03	1,0±0,05	1,0±0,09	1,0±0,05
	A _{10'}	4,5±0,05	3,5±0,3	3,7±0,39	3,7±0,35	4,0±0,35	4,0±0,18	4,5±0,09
	T ₃	405±12,9	433±15,9	455±33,5	517±21,3	476±31,9	490±18,0	516±19,3

2-3 добу лікування та скорочує термін повного її відтворення не менше, ніж на 5 діб. Під впливом олії хлорфіліпту зниження ЛА спостерігається на 5-у добу.

Зниження ФЛА (у 2,1 рази) починає проявлятися з 3-ї доби після вживання ІЛ; на 5, 7 та 11 добу ФЛА тканини гортані відповідно у 3,9; 2,5 та 2,1 рази нижче даних патології. Все це у поєднанні з клінічними та морфологічними даними свідчить про виражену протизапальну дію ІЛ.

Одержані результати дослідів *in vitro* (табл. 3) свідчать про виражену інгібуючу дію на фібриноліз, викликаний трипсином у дозі 4 мг/мл, ІТ та контрикалу в однакових дозах, що відповідно складає 46,7 та 39,3%. При цьому повне пригнічення лізису під впливом ІТ відбувається в концентрації 4 мг/мл. На той же час контрикал повністю пригнічує лізис фібрину у дозі 7 мг/мл, що свідчить про перевагу інгібуючої дії ІТ.

З наведених даних дослідів *in vivo* (табл. 4) видно, що одноразове внутрішньовенне введення трип-

сину призводить до порушення процесу зсідання крові, про що свідчить збільшення A_{min} на 30-й хв. після введення в 3 рази, а на 60-й хв. — у 9 разів. Дані зміни спостерігаються протягом 2-х годин. Амплітуда A_{10'} на 30-й хв. при патології збільшується у порівнянні з вихідними даними у 5 разів. Протягом 2-х год. спостерігається її поступове зниження і лише через 24 год. обидва показники амплітуди нормалізуються. Час початку ретракції T₃ характеризується виразковим (у 2 рази) зменшенням та приходить до норми вже через 4 год. після введення трипсину.

Під впливом сполученого вживання ІТ та контрикалу у дозі 17 мг/кг з трипсином відповідно показники довготривалості процесу зсідання крові T та час початку ретракції та фібринолізу T₃ знаходяться у межах вихідних даних. Оцінювані показники амплітуди коливань A_{max} та A_{min} помітно не змінюються впродовж вказаного часу, що свідчить про відсутність зміни показника гематокриту і нормального утворення

згустка крові у процесі її зсідання.

Таким чином, як в умовах *in vitro*, так і в дослідях на тваринах ІТ як і контрикал пригнічує фібриноліз, викликаний трипсином, в результаті чого згортаюча система істотно не порушується.

ВИСНОВКИ

1. Інгібітор ліпаз з насіння ярового рапсу має виражену інгібуючу дію по відношенню до ліпаз тваринного і рослинного походження; при застосуванні внутрішньо — пригнічує підвищену при запальних станах ліполітичну і фосфоліпазну активність тканин.

2. Інгібітор трипсину з насіння бобових запобігає проявленню патологічної дії протеаз на фібринолітичну систему організму, перевищуючи у 1,7 рази ефект контрикалу в дослідях *in vitro*.

3. Інгібітор трипсину з насіння бобових та інгібітор ліпаз із насіння ярового рапсу — активні фармакологічні субстанції, на основі яких перспективне створення лікарських засобів у різних лікарських формах, які не мають вітчизняних аналогів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. *Лабораторные методы исследования системы гемостаза.* — Томск: Красное знамя, 1980. — 235 с.
2. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. *Протеолиз в норме и при патологии.* — К.: Здоров'я, 1988. — 198 с.

3. Ивашкевич Г.А., Голык Й.Г., Крыштальская Л.Р. и др. Комплексное лечение больных с гнойными процессами. — К.: Здоров'я, 1979. — 128 с.
4. Корчагіна Л.М., Кабачний П.І., Зінченко О.А. //Фармац. журн. — 1995. — № 1. — С.88-90.
5. Косухин А.В., Махонина Л.А., Ким Э.Л., Сыздыкова Р.Т. //Вопр. мед. химии. — 1989. — № 2. — С.46-52.
6. Патент ФРГ. 1370278, 1973. Werle E. and Hochstrasse H. //Мед. бозрение. — 1964. — № 4. — С. 312-322.
7. Рубан Е.Л. Микробные липиды и липазы. — М.: Наука, 1977. — 180 с.
8. Савельев В.С., Буянов В.М., Огнев Ю.М. Острый панкреатит. — М.: Медицина, 1983. — 239 с.
9. Способ получения ингибитора липазы. Патент Украины №14465. Корчагіна Л.Н., Чернобай В.Т., Любецкая Ж.А. и др. — 1997.

Адреса для листування: 310085, м. Харків,
вул. Астрономічна, 33. Тел. (0572) 44-10-33.
Державний науковий центр лікарських засобів

Надійшла до редакції 21.05.1999 р.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату **“Капотен”** (табл. по 0,025 г) виробництва компанії “Bristol Myers Squibb” (США)

У хворої 50 років з гіпертонічною хворобою II ст. при застосуванні в комплексній фармакотерапії (одночасно хвора отримувала атенолол, ніфедипін, фуросемід) капотену (0,075 г перорально на добу) через 9 днів з'явився сухий кашель, який виникав періодично, протеїнурія. Препарат був відмінений. Зазначені явища зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від УНМУ.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату **“Преднізолон”** (табл. по 0,01 г) виробництва компанії “Gedeon Richter” (Угорщина)

У хворої 51 років з системним червоним вовчаком (підгострий перебіг) після призначення в комплексній фармакотерапії (одночасно хвора отримувала панангін, метандростенолон, калію хлорид, каптоприл, кокарбоксілазу, вітамін В₆ та В₁₂) преднізолону (0,04 г перорально на добу) через 10 днів виникли набряки нижніх кінцівок, зниження діурезу, аритмія, кандидоз травного тракту. Відміну або корекцію дози преднізолону не проводили. Додатково хворій призначили ністатин. Після проведених заходів на протязі декількох діб зазначені явища зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від Центральної клінічної лікарні м. Києва.

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ РЕАКТИВНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТІВ ЕХІНАЦЕЇ

Т.П.Гарник

Київський медичний інститут Української асоціації народної медицини

Ключові слова: імуномодулятори; хронічні гепатити; ехінацея пурпурова

Вивчений вплив імуномодуляторів екстракту ехінацеї, тималіну і нуклеїнату натрію на клініко-біохімічні та імунологічні показники в комплексній терапії хронічного вірусного гепатиту В тривалістю 21 день. Відмічене короткочасне загострення хвороби на $14,3 \pm 2,5$ день, підвищення активності АЛТ, збільшення кількості білірубину в крові. Після лікування з використанням екстракту ехінацеї кількість Т-хелперів підвищилась на 20%, тималіну — на 13,5%, нуклеїнату натрію — на 16%, що дозволяє рекомендувати препарат для комплексного лікування хворих на хронічний вірусний гепатит В.

Проблема імуномодуляторів актуальна у зв'язку з послабленням захисних функцій організму, зумовлених впливом різних несприятливих факторів — екологічних, токсичних, бактеріальних, вірусних.

Багаточисленні дослідження довели, що при хронічних гепатитах, особливо вірусної етіології, мають місце значні зміни імунітету [1].

Взаємозв'язок між печінкою та імунною системою складний і багатогранний. Печінка містить досить широкий спектр специфічних антигенів, бере участь у синтезі імуноглобулінів, компонентів компліменту, інактивації чужерідних антигенів (вірусних, бактеріальних, тканинних, медикаментозних, харчових), в елімінації імунних комплексів тощо. Ураження печінки часто супроводжується порушеннями активності імунітету. В той же час зміни функціонального стану імунокомплементних клітин, зумовлені різними інфекційно-токсичними факторами, впливають на розвиток і перебіг хронічних захворювань печінки [6, 8].

Протягом останніх років у спеціалістів різних галузей медици-

ни велику зацікавленість викликає вивчення і використання в ролі імуномодулятора препаратів ехінацеї. Рід ехінацеї включає п'ять видів трав'янистих рослин, які в дикому стані зустрічаються в Північній Америці та Мексиці. З усіх видів даного роду в медицині найбільш широкого використання набули ехінацея пурпурова та ехінацея вузьколистна. З цих рослин виділені різні біологічно активні речовини: ефірна олія, смоли, фітостерини. У коренях ехінацеї пурпурової, вузьколистної і блідої знайдений фруктозан інουλін, який, як відомо, має сприятливий вплив на вуглеводний обмін [7, 8].

Однією з найцінніших властивостей ехінацеї є наявність водорозчинних полісахаридів, які проявляють імуностимулюючий ефект. З ехінацеї вузьколистної та пурпурової був виділений полісахарид — ехінацин Б. Є дані, що ехінацин Б утворює комплекс з гіалуроновою кислотою, надаючи їй стійкості до гіалуронідази [12, 13]. До імуностимулюючих полісахаридів, які містяться в ехінацеї, належать гетероксилан рамногалактан, арабінорамногалактан, ксилоглюкан.

У досліджах *in vivo* та *in vitro* доведена здатність полісахаридних фракцій ехінацеї стимулювати макрофаги та інші клітинні ефектори. Отримані з ехінацеї пурпурової нейтральні полісахариди, фукогалактоксилоглюкан і кислий α -арабіногалактан при введенні тваринам стимулюють синтез макрофагами інтерферону бета-2 та інтерлейкіну-1. Встановлено, що вони мають здатність збільшувати кількість фагоцитів у селезінці і кістковому мозку, підсилювати міграцію гранулоцитів до периферійної крові [8, 10, 11, 13].

Полісахаридам ехінацеї властива вибіркова активність щодо стимуляції окремих ланок імунітету. Різноплановий полісахаридний комплекс ехінацеї має здатність активувати гістогенні і гематогенні фагоцити, макрофаги, підсилювати продукцію інтерферону, пригнічувати алергічну дію, підвищувати кількість і активність Т-супресорів лімфоцитів. Ехінакозид і цикорієва кислота активні у відношенні вірусів; ехінакозид має бактерицидну активність; кофейнова кислота, що міститься в ехінацеї, має антибактеріальну, протигрибкову, антиоксидантну та мембраностимулюючу активність [9, 14].

Завдяки вмісту бетаїн-гліцину ехінацея чинить позитивний вплив на ліпідний обмін і діє як гепато-

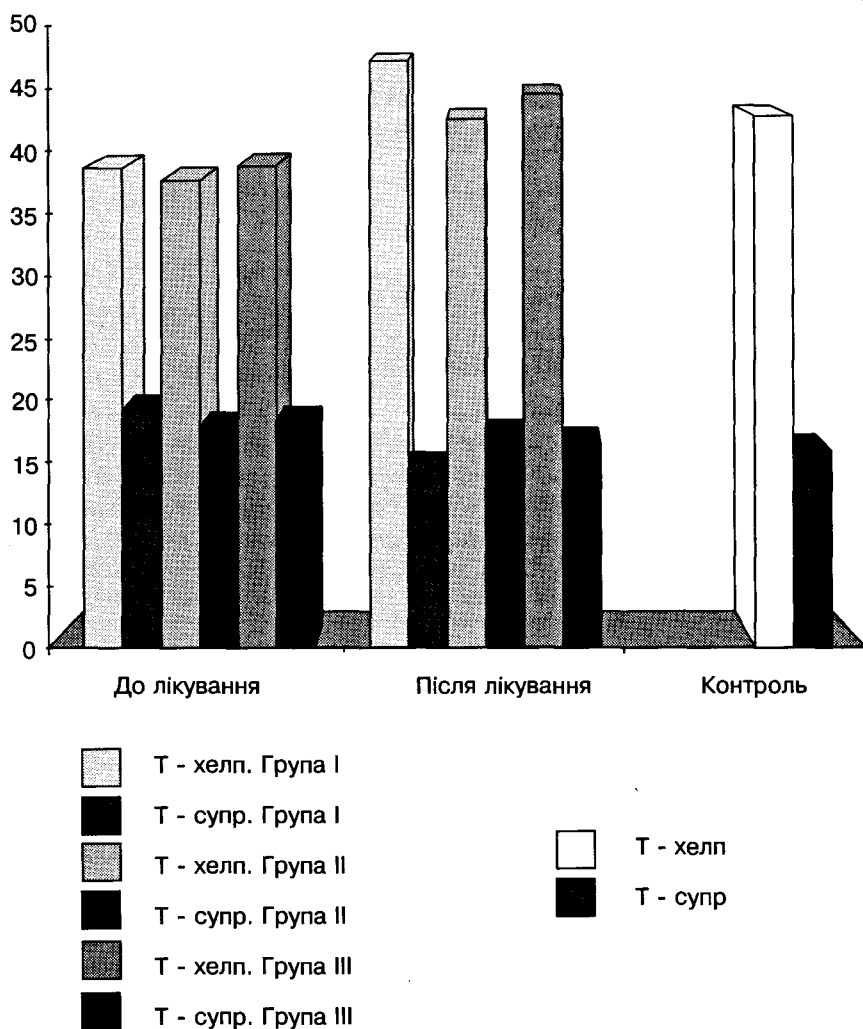


Рис. Вміст показників клітинного імунітету у хворих на хронічний вірусний гепатит до і після лікування

протектор на печінку. Крім цього, вона багата на макро- та мікроелементи, такі як цинк, літій, мідь, селен, марганець, залізо і кобальт [2, 3, 5, 7, 9-11].

Використання ехінацеї в лікуванні хворих на хронічні гепатити маловивчене.

Метою даної роботи було вивчення впливу настойки ехінацеї пурпурової (препарат ВАР "Лубнифарм") у хворих з хронічними гепатитами.

Матеріали та методи

Були обстежені три групи хворих на хронічний вірусний гепатит В. Першу групу складали 10 хворих, які в комплексній терапії, що включала діету, гепатопротектори, рослинні ентеросорбенти, в ролі імуномодулятора отримували настойку ехінацеї в дозі 20

крапель 3 рази на добу; в другу групу ввійшло 11 хворих на хронічний вірусний гепатит В, яким призначались препарати "Спленін" по 2 мл внутрішньом'язово та "Нуклеїнат натрію" по 0,3 г 3 рази на день; у третій групі хворі отримували тималін внутрішньом'язово по 10 мл.

Результати та їх обговорення

Необхідність застосування імуномодуючої терапії у хворих на хронічні гепатити зумовлювалась дефектами Т-хелперного і Т-супресорного імунного гомеостазу. Ці порушення при хронічному вірусному гепатиті В зумовлені недостатньою імунною відповіддю організму хворих на вірус, у результаті чого він повністю не звільняється від вірусу. В

обстежених нами хворих антигенними маркерами гепатиту в сироватці крові служили HBs, Ag, HBeAg, анти-HBe, анти-HBc. В основі призначення імуномодуляторів у хворих з хронічним вірусним гепатитом лежить необхідність підсилення клітинної імунореактивності і зниження реплікації вірусу. Обов'язковою умовою для елімінації вірусу є руйнування гепатоцитів, які містять вірус гепатиту, клітинами лімфоїдної системи.

Вивчення клінічних проявів хронічного вірусного гепатиту показало, що найбільш вираженим у обстежених нами хворих був астеничний синдром, який є проявом гепатодепресивного синдрому. Хворі скаржились на підвищену втомлюваність, зниження апетиту, порушення сну; у 7 хворих спостерігалось помірне зниження маси тіла, у 5 — мав місце геморагічний синдром, який проявлявся у підвищеній кровотечі з ясен, швидкому утворенні синців на шкірі, наявності дрібних петехій.

У більшості хворих жовтяниця була відсутня і лише у 6 хворих відмічалась жовтушність склер і шкіри. Печінка при пальпації була чутливою, гепатомегалія — на 4-6 см нижче реберної дуги; в одному випадку мало місце незначне збільшення селезінки. Усіх хворих непокоїли диспепсичні явища — нудота, порушення випорожнення, метеоризм.

При вивченні біохімічних показників крові найбільш характерним було підвищення активності аланінамінотрансферази (АЛТ) до $1,83 \pm 0,12$ ммоль/л, лужної фосфатази — до $2,34 \pm 0,20$ ммоль/л, тимолової проби — до $8,6 \pm 0,5$, зниження вмісту альбуміну — до $39,4 \pm 0,8$ г/л, підвищення вмісту γ -глобулінів — до $26,4 \pm 0,5$.

Дані щодо вмісту показників клітинного імунітету в обстежених групах хворих до і після лікування наведені на рисунку.

Як видно з наведених на рисунку даних, більш значна нормалізація показників спостерігалась у хворих першої групи, які в ролі імуномодулятора отримували

вали ехінацею, в порівнянні з хворими другої групи, яким призначали нуклеїнат натрію. Слід відмітити, що імуностимулюючий ефект ехінацеї не тільки досягав ефекту тималіну, але й при запропонованому курсі терапії до 21 дня дещо перевищував його.

Застосування імуномодулюючої терапії, особливо у хворих з хронічними гепатитами і явищами активності процесу в печінці, викликає сумнів, так як у процесі лікування можливе загострення.

Відомо, що безпосередня цитопатична дія вірусу гепатиту В на печінкові клітини відсутня, а розвиток гепатиту зумовлений участю імунної системи [1, 6].

Для звільнення організму від вірусу обов'язковою умовою є загибель ураженого вірусом гепатоциту, що може привести до підвищення трансаміназної активності сироватки крові. Повторне дослідження показників функціонального стану виявило, що у частини хворих (9 осіб) під час лікування спостерігалось підвищення активності АЛТ, а в 2 випадках збільшився вміст білірубину в крові, проте повторне дослідження показало, що підвищення активності трансаміназ тривало в основному протягом $14,3 \pm 2,5$ днів, після чого спостерігалось поступове зниження активності АЛТ. Аналіз перебігу захворювання пока-

зав, що в першій групі хворих, які отримували комплексне лікування із застосуванням ехінацеї, не дивлячись на короткотривале загострення, в наступному відмічалась більш стійка і тривала ремісія захворювання в порівнянні з групою хворих, які не отримували імуностимулюючої терапії.

ВИСНОВКИ

Проведені дослідження свідчать про виражений імуностимулюючий ефект препарату ехінацеї у хворих на хронічний вірусний гепатит, що дозволяє рекомендувати його до застосування в комплексній терапії хронічних гепатитів вірусної етіології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. //Сов. мед. — 1991. — №5. — С. 74-77.
2. Дудченко Л.Г., Меньшова В.А., Кривенко В.В. и др. III Укр. конф. по мед. ботанике: Тез. докл. Ч. I. — К., 1992. — С. 52-53.
3. Кисличенко В.С. //Вестник проблем биол. и мед. — 1997. — №18. — С. 136-153.
4. Котов А.Г., Комиссаренко Н.Ф., Овдиенко О.А., Стукан В.Г. //Фармакология. — 1996. — №4-5. — С. 17-19.
5. Мамчур Ф.І., Зурук Б.М., Василішин А.А. //Фарм. журн. — 1992. — №2. — С. 38-41.
6. Подымова С.Д. Болезни печени. — М.: Медицина, 1993. — 544 с.
7. Погоріла Н.Ф., Меньшова В.О., Брайон О.В. та ін. //Фармація. — 1997. — №4. — С. 80-83.
8. Самородов В.Н., Поспелов С.В., Моисеева Г.Ф., Середа А.В. //Хим.-фарм. журн. — 1996. — №4. — С. 32-36.
9. Скляр О.Я., Косий Є.Р., Скляр Є.Я. Фізіологічні та клінічні основи гастроентерології. — Львів, 1997. — 349 с.
10. Фурсов С.Е., Данилова Н.И., Малыгина Р.И. //Биол. мед. — 1996. — №2. — С. 34-37.
11. Яковлева Н.Ю., Войтенко Т.М., Ласиця О.І., Наумова М.І. //Ліки. — 1992. — №2. — С. 118-122.
12. Bauer R., Wagner H //Phytotherapy. — 1983. — 9. — P. 151-159.
13. Bauer R. //Dtsch. Apoth. Ztg. — 1994. — 134(2). — P. 18-27.
14. Wacker A., Hibig W. //Planta medica. — 1978. — 33. — P. 89-102.

Адреса для листування: 252004, м. Київ,
вул. Льва Толстого, 9. Тел. (044) 560-88-27.
Київський медичний інститут Української
асоціації народної медицини

Надійшла до редакції 04.07.1998 р.

ЛЕКТИНЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ КАК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

И.С.Карпова, Н.В.Корецкая, В.М.Римша

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины

Ключевые слова: лектины; лекарственные растения; диагностика; фитотерапия

Рассмотрена гипотеза, согласно которой при патологических состояниях развивается дефицит эндогенных лектинов. В качестве индикатора лектинодефицита и для изучения возможности его коррекции с помощью лектиносодержащих лекарственных растений используется лектинотест, где определяется интенсивность и специфичность реакции гемагглютинации с набором из 24 лектинов. С помощью компьютерной программы проанализированы результаты. Образцы крови брали у необлученных доноров и ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с диагнозом острой лучевой болезни. Выявлены достоверные отличия в характере взаимодействия лектинов с эритроцитами до и после приема курса "морского чая" с бурой водорослью цистозирой бородастой. Найдены корреляции с некоторыми показателями эндокринного статуса. Высказывается мнение, что отклонения от донорской нормы в реакции с лектинами могут служить основанием для их направленной коррекции с помощью лектиносодержащих лекарственных трав.

Лектины — высокомолекулярные соединения (белки или гликопротеины) микробного, растительного или животного происхождения неиммунной природы, обладающие свойством специфично и обратимо связывать углеводы или их остатки в гликоконъюгатах (протеогликаны, гликопротеины, липопротеины) без изменения химической структуры последних. Наличие лектинов выявляют по реакции агглютинации клеток (прежнее название — фитогемагглютинины) и преципитации гликоконъюгатов. Классификация лектинов основана на специфичности взаимодействия с углеводами, способными конкурентно подавлять их активность [5]. Среди медицинских аспектов биологического действия лектинов можно выделить следующие: лектины микроорганизмов опосредуют прикрепление к субстрату или клетке-мишени и инициируют развитие инфекционного процесса [6]. Лектины растений вызывают бласттрансформацию лимфоцитов, могут избирательно аг-

лутинировать раковые клетки. Некоторые токсические лектины растительного происхождения (рицин, абрин, лектин омелы и др.) обладают противоопухолевым действием [9]. Для лектина бузины показано антимуtagenное действие [4]. Лектины животных и человека широко участвуют в процессах оплодотворения и эмбриогенеза: устранении аномальных (незрелых, старых, раковых) клеток; реакции свертывания крови; процессах созревания и миграции клеток крови (лектина костного мозга, тимуса, селезенки, эндотелия сосудов). Обсуждается также взаимодействие лектинов с гормонами. Широкое распространение лектинов в живой природе и разнообразие их функций связывают с их способностью активировать рецепторы клеточных мембран. В этом случае их регуляторные функции осуществляются посредством образования или диссоциации комплекса рецептор-лектин [10]. В результате многолетних исследований Е.Л.Голынской (Киевский

госуниверситет) было заложено новое научное направление — изучение лектинов лекарственных растений (ЛЛР) как диагностических и фармакологически активных веществ. Был разработан оригинальный лектинотест, где в качестве модели использовались отмывые эритроциты периферической крови [2]. Была сформулирована гипотеза о возможной функциональной гомологии между эндогенными лектинами организма человека и экзогенными лектинами, поступающими с пищевыми продуктами, в основе которой лежит идея лектинодефицита. Предполагается, что изменение нормального уровня эндогенных лектинов вследствие генетических причин, обедненной пищевой базы либо развития патологического процесса может оказать глубокое влияние на жизнедеятельность организма, как это известно для иных биологически активных соединений, например, витаминов, гормонов и др. Ожидается, что введение в организм адекватных лектинов растительного происхождения в составе фитопрепаратов будет способствовать коррекции физиологического статуса организма [1, 11].

Таблица

Сравнение некоторых параметров эндокринного статуса, связанных с функцией щитовидной железы, в группах пациентов с нормальным (А) и повышенным (Б) уровнем индивидуальной реакции гемагглютинации

ЛЛР	Параметры	Т ₄ , нМ/л	ТСГ, г%	Т ₄ /ТСГ	Т ₃ , нг/мл
	Группы				
Cystoseira barbata	А	106,1±5,4	16,8±0,7	6,5±0,4	1,56±0,08
	Б	61,4±6,8*	13,6±0,5*	5,9±0,3	1,39±0,11
Ribes nigrum	А	98,3±6,3	17,6±0,7	5,7±0,5	1,59±0,09
	Б	75,1±5,5*	14,6±0,4*	5,9±0,2	1,34±0,07

*P>0,95.

Целью настоящего исследования было использование реакции рецептор-лектин в качестве научной основы для направленного использования лектиносодержащих лекарственных растений.

При этом решались следующие задачи: выявить особенности реакции рецептор-лектин у группы пациентов; определить направленные отклонения и характер их изменений в результате приема фитопрепарата; провести поиск корреляций реакции с лектинами и некоторыми лабораторными показателями физиологического статуса.

Материалы и методы

В качестве объекта исследования служили отмытые эритроциты периферической крови ликвидаторов аварии на ЧАЭС, перенесших острую лучевую болезнь (ОЛБ) (n=17). Контроль — эритроциты доноров, не выезжавших в зону аварии на ЧАЭС (n=24). Интенсивность и специфичность реакции гемагглютинации регистрировали визуально при добавлении 2% суспензии трижды отмытых эритроцитов в серии двукратных разведений в иммунологическом планшете по общепринятой методике [5]. Сравнительную оценку интенсивности реакции и компьютерный анализ проводили так, как описано ранее [3]. Результат реакции с лектинами представляли графически в виде лектинограммы, которая описывает рельеф клеточной поверхности, регистрируя число, направленность и степень отклонения

реакций с индивидуальными лектинами от донорской нормы. В качестве фитопрепарата использовали настой "морского чая" (на основе цистозир бородатой). Способ применения: одну столовую ложку сухого чая заваривали стаканом кипятка и через 10 мин. процеживали. Чай назначали принимать теплым один раз утром после еды. Срок приема — две недели. Состояние рецепторов больного контролировали посредством сравнения лектинограмм до начала и по окончании курса. Настой морского чая содержал активный лектин [8], у которого мы определили фукозоспецифичность. С помощью компьютерной программы проводили корреляционный анализ показателей лектинотеста и стандартных лабораторных обследований.

Результаты и их обсуждение

Всего было обследовано 17 пациентов, у 11 из них наблюдались направленные изменения некоторых показателей лектинотеста в сторону донорской нормы. В частности (за одним исключением) в результате приема морского чая направленно снижалась исходно повышенная активность реакции гемагглютинации с лектином цистозир и параллельно — с лектином смородины черной. Известно, что в норме функционирует лишь часть рецепторов. Так, при снижении уровня инсулина в крови активируются резервные инсулиновые рецепторы [7]. Если повышение активности реакции

рецептор-лектин трактовать как дефицитное состояние, то введение в рацион экзогенного лектина (лечебный чай) может компенсировать недостаток близкого по углеводной специфичности или другим свойствам эндогенного лектина. В целом на основании результатов лектинотеста можно сделать вывод, что применение морского чая в двух случаях из трех способствует нормализации определенных показателей физиологического статуса. Как видно из данных таблицы, нормированные показатели лектинотеста отрицательно коррелировали с уровнем основного гормона щитовидной железы — тироксина (Т₄) и тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ).

ВЫВОДЫ

С помощью лектинотеста на субклеточном уровне были выявлены особенности реакции рецептор-лектин у пациентов, перенесших ОЛБ, по сравнению с донорами; в результате приема курса морского чая по двум показателям (реакция с лектином цистозир бородатой и смородины черной) происходило направленное нормирование. Для данных показателей установлена отрицательная корреляция с уровнем тироксина и тироксинсвязывающего глобулина. Специфичность и высокая биологическая активность лектинов делает перспективным использование лектинсодержащих лекарственных растений для поддержания физиологических функций организма человека, а также с целью профилактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Голынская Е.Л., Погорелая Н.Ф., Макаренко В.И. Лектины как возможное фармакологически активное начало у некоторых лекарственных растений. Изучение и применение лектинов. Лектины в биологии и медицине //Уч.зап. Тарт. ун-та. — 1989. — Т. 2. — Вып. 870. — С. 212-217.
2. Голинська Е.Л., Петруша Н.О., Шатунова І.В. Спосіб діагностики новоутворень. Патент, 1994, UA 3060С1 МКИ G 01 №33/53.
3. Карпова И.С., Голынская Е.Л., Корецкая Н.В. и др. //Докл. АН Украины. — 1994. — №1. — С. 110-113.
4. Лукаш Л.Л., Карпова И.С., Мирошниченко О.С. и др. //Цитология и генетика. — 1997. — Т. 31, №5. — С. 52-60.
5. Луцик А.Д., Детюк Е.С., Луцик М.Д. Лектины в гистохимии. — Львів: Вища школа, 1989. — 144 с.
6. Подгорский В.С., Коваленко Э.А., Симоненко И.А. Лектины бактерий. — К.: Наук. думка, 1992. — 202 с.
7. Тепперман Дж., Тепперман Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. — М.: Мир, 1989. — 638 с.
8. Чурилов Ю.С. Лектины морских водорослей: содержание, выделение в окружающую среду. Влияние на сопутствующие виды. Изучение и применение лектинов. Лектины в биологии и медицине //Уч.зап. Тарт. ун-та. — 1989. — Т.2. — Вып. 870. — С. 201-203.
9. Gabius S., Kayser K., Bovin N.V. et al. //Eur. J. Pharm. Biopharm. — 1996. — Vol. 42, №2. — P. 250-261.
10. Gabius H.-J. //Eur. J. Biochem. — 1997. — Vol. 243, №2. — P. 543-576.
11. Golynskaya E.L., Karpova I.S., Koretskaya N.V. et al. //Eur. J. Cell Biol. — 1997. — Vol. 74, Suppl. 46. — P. 15.

Адрес для переписки: 252134, г. Киев,
ул. Заболотного, 150. Тел. (044) 266-07-89.
Институт молекулярной биологии и генетики
НАН Украины

Поступила в редакцию 05.04.1999 г.

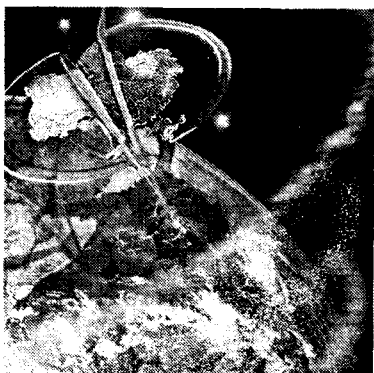
Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату “Дигоксин” виробництва “Polfa” (Польща)

У хворої 57 років з недостатністю кровообігу II А ст. включення в комплексну фармакотерапію (одночасно пацієнтка отримувала аспірин, фуросемід, діазолін) дигоксину (0,00025 г перорально, один раз на добу) призвело на 12 день до виникнення скарг на миготіння мушок перед очима, фотофобії, нудоти, анорексії, екстрасистолії, тахікардії. Препарат був відмінений, додатково призначений панангін. Після проведених заходів на протязі декількох діб зазначені явища зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від УНМУ.



ДОКЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

РЕЦЕНЗЕНТИ РУБРИКИ:

ВОЛЯНСЬКИЙ Ю. Л.

д. б. н., професор, академік
Вищої школи України

ГОЛОВЕНКО М. Я.

д. б. н., професор,
академік АМН України

ГРОМОВ Л. О.

д. м. н., професор

ДРОГОВИЗ С. М.

д. м. н., професор,
член-кореспондент
АНТК України

КРЕСЮН В. І.

д. м. н., професор

МАМЧУР В. І.

д. м. н., професор

ЯКОВЛЄВА Л. В.

д. ф. н., професор

ВИВЧЕННЯ РЕГЕНЕРУЮЧОЇ ТА ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ НАСТОЙКИ ЛИСТЯ ГОРІХА ВОЛОСЬКОГО

Л.М.Малоштан, О.Г.Башура, Т.М.Ковальова

Українська фармацевтична академія

Ключові слова: настойка; листя горіха волоського; ранозагоююча активність; противиразкова активність

Подані результати доклінічних досліджень настойки листя горіха волоського. Встановлена регенеруюча і противиразкова активність препарату. Оцінку регенеруючих властивостей препарату проводили за зміною площі рани і за швидкістю її загоєння. Вивчення противиразкової активності настойки проводили на моделі експериментальної виразки шлунка, викликаній оцтовою кислотою. Обидві моделі відтворювали на безпородних білих щурах. Результати досліджень дозволяють зробити висновок про настойку листя горіха волоського як про перспективний противиразковий препарат протизапальної дії.

Серед патологій внутрішніх органів виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки є одним із найпоширеніших захворювань і, безсумнівно, є актуальною проблемою сучасної медицини.

Незважаючи на понад 150-річний період досить інтенсивного вивчення виразкової хвороби, на сьогодні немає чіткого уявлення про період захворювання. Немає конкретних відомостей з етіології і патогенезу. Існує декілька теорій походження виразкової хвороби. Найбільш визнаними є: пептична, нейрогуморальна, гастритична, аліментарна, судинна, механічна та інфекційна [5, 6]. Таким чином, виразкова хвороба є поліетіологічним захворюванням.

На сьогодні існують дані про пряму залежність проявів антрального гастриту і виразкової хвороби від ступеня мікробного забруднення. Присутність мікроорганізмів *Helicobacter pilory* виявляється при хронічному гастриті типу В [3].

Комплексна терапія виразкової хвороби включає препарати як синтетичного, так і природного характеру. Однак багато синтетичних препаратів мають ряд

побічних ефектів. У той же час є численні відомості про можливість використання при лікуванні виразкової хвороби шлунка і 12-типалої кишки ряду комплексних рослинних препаратів (типу настойки, настоек, відварів). Рослинні засоби мають цілий ряд переваг перед синтетичними препаратами, таких як: низька токсичність або її відсутність, м'якість дії і можливість у зв'язку з цим їх довгострокового використання без небезпеки виникнення побічних явищ [4].

У зв'язку з цим значний інтерес представляє препарат "Настойка листя горіха волоського", розроблений в Українській фармацевтичній академії. Настойка має яскраво виражену противиразкову і, як показали дані попередніх досліджень, протизапальну активність [7].

У багатьох випадках протизапальна активність супроводжується слабкою анагетичною, антимікробною і регенеративною дією препарату.

Матеріали та методи

Оцінку регенеративних властивостей препарату проводили за зміною площі рани і за швидкістю її загоєння.

Моделі відтворювали на безпородних білих щурах масою 200-220 г. Некротичне запалення викликали підшкірним введенням 9% розчину оцтової кислоти в об'ємі 0,5 мл на тварину. Одночасно в очеревину вводили декстран у дозі 300 мг/кг для підвищення реактивності організму тварини.

У контролі розвиток запальної реакції на місці ін'єкції відзначали в першу добу і спостерігали протягом наступних 5 діб.

Настойку вводили перорально, починаючи з другого дня експерименту. Контрольна група тварин одержувала воду.

У якості препарату порівняння використовували олію обліпіхи, що є ефективним протизапальним і ранозагоюючим засобом.

Площу некрозу обчислювали в мм², швидкість загоєння ран розраховували за формулою:

$$V = (S_{\text{макс.}} - S_{\text{дослід}}) / S_{\text{дослід}}$$

Репаративну активність виражали в % відносно контролю. $S_{\text{макс.}}$ — площа рани на 5 день експерименту. У кожній групі було по 6 тварин.

Вивчення противиразкової активності настойки горіха волоського проводили на моделі експериментальної виразки шлунка, викликаній оцтовою кислотою за

Таблиця 1

Вплив настоянки листа горіха волоського на регенерацію тканин

Термін дослідження (дні)	Контроль		Настойка горіха			Олія обліпихи		
	S ран, мм ²	V	S ран, мм ²	V	% акт.	S ран, мм ²	V	% акт.
3	210,0±35,1		205,1±29,5			215,0±42,1		
5	293,0±42,1		256,5±52,0			263,5±56,0		
8	273,0±53,6	0,05	226,0±63,1	0,13	19	232,0±39,5	0,13	17
11	210,0±44,5	0,39	175,0±34,4	0,46	17	183,0±41,1	0,46	13
13	160,3±33,8	0,83	112,3±32,6	1,28	30	125,0±31,5	3,1	22
17	115,3±25,6	1,5	75,3±26,3	2,4	36	80,0±21,3	2,28	29,5
21	68,3±26,3	3,28	32,5±10,1	6,9	52,3	42,3±11,4	5,2	38
25	34,2±11,3	7,56	9,8±2,1	25,1	61,0	10,5±2,1	24,0	69

методикою Takagi і співавт. (1969), описаною в роботі А.А.Нікуліна і С.І.Буданцевої (1973) [1, 9]. Дана модель обрана з урахуванням її високої відтворюваності і відповідності за гістоморфологічними характеристиками виразці шлунка людини.

Експеримент проводили на білих безпородних щурах масою 200-300 г. Протягом 24 год. тварин витримували на голодній дієті без обмеження води. Потім під барбіталовим наркозом (1% розчин барбіталу внутрішньом'язово з розрахунку 0,8 мл на 100 г маси) проводили лапоротомію і вводили 0,05 мл 30% розчину оцтової кислоти під серозний шар шлунка.

Настойку горіха вивчали в умовнотерапевтичній дозі 3 мл/кг. У ролі препарату порівняння був обраний плантаглюцид у дозі 500 мг/кг, який застосовували у комплексній терапії виразкової хвороби. Досліджувані препарати вводили перорально протягом 10 днів, починаючи з другого дня дослідження. Стан тварин оцінювали за інтегральним показником — динамі-

кою маси тіла в дослідній і контрольній групах. Вивчалися також деякі гематологічні показники: рівень гемоглобіну, лейкоцитів, еритроцитів, лейкоцитарна формула. На 10 день експерименту тварин усіх груп декапітували, вивчали стан слизової оболонки шлунка макроскопічно, розраховували площу виразкових дефектів (S) у мм², відсоток тварин з виразками (T), які дозволили розрахувати інтегральний показник противиразкової активності препарату — виразковий індекс (ВІ). Виразковий індекс розраховували за формулою:

$$ВІ = S \cdot T / 100,$$

де: S — площа виразок у всіх тварин; T — число тварин з виразками в групі.

Також проводили патоморфологічні дослідження за загальноприйнятими методиками [8].

Результати та їх обговорення

Для вивчення регенераційної активності був досліджений вплив настойки в дозі 5 мл/кг (ефек-

тивний) на перебіг експериментального запалення шкіри. Результати дослідження подані в табл. 1.

Площа виразок стала зменшуватись на 8 добу у трьох груп тварин. Репарація відбувалася в дослідних групах значно швидше, ніж в контрольних. При цьому на 21 добу в групі тварин, лікованих настоянкою, репаративна активність була виражена на 52,3%. Отримані дані свідчать про виражений ранозагоюючий ефект настойки листа горіха волоського, який перевершує за активністю препарат порівняння — олію обліпихи.

У попередніх експериментах з вивчення противиразкової активності нами було встановлено, що виразковий дефект слизової шлунка при ураженні оцтовою кислотою розвивається вже через 48 год., рубцювання відбувається на 20-22 день дослідження. Результати досліджень наведені в табл. 2.

У контрольній групі тварин спостерігалась втрата ваги тіла, гіперемія і укривання виразками слизової шлунка. У групі тварин, які отримували настойку, має місце покращення загального стану

Таблиця 2

Противиразкова активність настойки на моделі оцтово-кислої виразки у щурів

№	Умови дослідження	Кількість тварин	Стан слизової шлунка		
			число тварин з виразками, %	площа виразок, мм ²	ВІ
1	Контроль	6	100	71,67±12,13	19,8
2	Настойка горіха (3 мл/кг)	5	100	22,80±7,26*	5,6*
3	Плантаглюцид (500 мг/кг)	5	100	22,80±6,51*	6,2*

*Відхилення достовірне відносно контролю, 0,01>P>0,002.

Таблиця 3

**Гематологічні показники щурів
при лікуванні настойкою горіха волоського протягом 10 днів**

Умови досліджу	Кількість тварин в групі	Гемоглобін, г/л	Еритроцити $10^{12}/л$	Лейкоцити $10^9/л$	Лейкоцитарна формула, %			
					нейтрофіли	моноцити	еозинофіли	лімфоцити
Інтакт	6	143,3±9,4	6,2±0,5	9,5±2,1	23,4±5,2	2,3±0,5	2,3±0,7	72,3±3,8
Контроль	6	135,6±10,3	6,0±0,9	14,3±3,4	18,2±3,4	0,9±0,3	1,3±0,6	79,5±4,5
Настойка	5	141,3±21,3	5,5±0,7	10,5±2,5	20,3±4,2	1,6±0,3	2,0±0,4	76,2±6,3
Плантаглюцид	5	139,5±10,5	5,8±0,8	11,3±2,8	19,5±3,5	1,0±0,2	1,8±0,51	77,7±9,5

(достовірно зменшується втрата ваги тіла).

З метою впливу настойки на інтенсивність репаративних процесів строк лікування препаратом був подовжений до десяти днів. В якості препарату порівняння був взятий вітчизняний препарат плантаглюцид, близький за фармакологічною дією в дозі 0,5 г/кг.

Досліди показали, що настойка горіха волоського проявляє виражену противиразкову дію, знижує набряк і запалення в 3,5 рази, а площу ран зменшує в 3,2 рази в порівнянні з контролем. За противиразковою активністю препарати, які вивчалися, однакові, але доза настойки 3 мл/кг майже в 40 разів менша за дозу плантаглюциду, що дозволяє зробити висновок про перевагу фармакологічної активності настойки.

Аналіз клінічної крові (табл. 3) свідчить про те, що експериментальна виразка, індукована оцтовою кислотою, в період наростання репаративних процесів в контролі характеризується істотними зсувами з боку гематологічних показників. Ріст лейкоцитів і співвідношення лейкоцитарної формули в контрольній групі у порівнянні з інтактними тваринами підтверджує наявність запального про-

цесу. Однак, ці зміни не достовірні, що можна пояснити компенсаторними механізмами гомеостазу тварин. В той же час показники крові у тварин, лікованих настойкою і плантаглюцидом, за значенням ближчі до інтактної групи. Це певною мірою підтверджує лікувальний ефект препаратів.

Аналіз патоморфологічних змін у слизовій шлунка щурів свідчить про те, що у всіх тварин контрольної групи в наявності некротичні процеси різного ступеня вираженості. Некроз зачіпає всі шари слизової оболонки. Підслизова основа набуває характеру грануляційної тканини. Окремі ділянки її епітелізуються у вигляді одношарового циліндричного епітелію. Самі клітини різко зменшені за висотою, поліморфні за формою, втрачають полярність, у них відсутня облямівка. Спостерігається переважання лімфоїдних клітин. Явища набряку слизової оболонки виражені осередково і помірно. Кровоносні судини розширені, гіперемовані. Запальний інфільтрат часто переходить у м'язовий шар.

Лікувальний ефект настойки значно знижує некротичні осередки, запальну реакцію слизової. Клітини епітелію помітно збіль-

шених розмірів, однотипні за формою, у них більше виражена полярність, а менше виражені проліферативні процеси. Крипти більш глибокі по довжині.

Плантаглюцид також знижує інтенсивність некротичних явищ. Стан слизової дуже варіабельний — клітини від сплюснених до високо призматичних. В цілому вираженість проліферативних процесів у епітелії значно менша, ніж в контролі.

Таким чином, дослідження гістоструктури шлунка лабораторних тварин підтверджує дані про виражену противиразкову дію настойки горіха волоського.

ВИСНОВКИ

1. Настойка листя горіха волоського в дозі 5 мл/кг проявляє ранозагоюючу активність і перевершує препарат порівняння — олію обліпихи.

2. Настойка листя горіха волоського в дозі 3 мл/кг проявляє високу противиразкову активність на моделях виразки шлунка у щурів і не поступається препарату порівняння — плантаглюциду.

3. Експериментальні дані показали, що настойка листя горіха волоського є перспективним противиразковим препаратом проти-запального характеру.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амиров Н.М., Белостоцкий Н.И. //Бюлл. эксперим. биологии и медицины. — 1982. — Т. 94, №11. — С. 17-19.
2. Амиров Н.Ш. //Здравоохр. Туркменистана. — 1975. — №3. — С. 7-9.
3. Броневич И.Н. //Здравоохр. Белоруссии. — 1991. — №2. — С. 70-73.

4. Болтарович. Українська народна медицина: історія та практика. — К: Абрис, 1994. — 319 с.
5. Гончарик И.И. //Здравоохр. Белоруссии. — 1991. — №2. — С. 66-70.
6. Малов Ю.С. Язвенная болезнь: этиология, патогенез и диагностика. — Л., 1991. — 42 с.
7. Малоштан Л.Н., Башура А.Г., Киселева Н.П., Ковалева Т.Н. //Фармаком. — 1998. — №5 — С. 39-42.
8. Усманова М.Д. Микрофлора и морфологическая характеристика слизистой желудка и тонкой кишки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Ташкент, 1975. — 28 с.
9. Adler S., Singhal S.K., Serdary F.F. //Adv. Exp. Med. and Biol. — 1976. — Vol. 66. — P. 599-605.

Адреса для листування: 310002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (0572) 43-19-36.
Українська фармацевтична академія

Надійшла до редакції 28.05.1999 р.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату **“Ампіциліну натрієва сіль”** виробництва АТ “Київмедпрепарат”

У хворого 47 років з обструктивним бронхітом після проведення підшкірної проби на чутливість до ампіциліну натрієвої солі (підшкірно було введено 0,1 мл розчину) на місці ін'єкції з'явились набряк, зудіння, гіперемія, підвищення температури тіла, серцебиття, явища задухи. Пацієнту були призначені адреналін, преднізолон, кофеїн. Після проведених заходів зазначені явища зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від Центральної клінічної лікарні м. Києва.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату **“Фуросемід”** виробництва “Polfa” (Польща)

У хворого 47 років з ревмокардитом, аортальною вадою серця, кардіальним цирозом печінки, застійною пневмонією після призначення в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнт отримував еуфілін, калію хлорид, строфантин, капотен) фуросеміду (після стартового одноразового внутрішньовенного введення на протязі наступних 12 діб приймав перорально одноразово по 0,08 г на добу) з'явились скарги на м'язову слабкість, спрагу, нудоту. Відміну препарату або корекцію дози не проводили. Додаткову фармакотерапію не призначали. Після закінчення курсу лікування зазначені явища зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від УНМУ.

НОВИЙ ПІДХІД ДО ПСИХОФАРМАКОТЕРАПІЇ ДЕПРЕСІЙ

Л.О.Громов, Вол.Я.Пішель, В.Я.Пішель*

Інститут фармакології та токсикології АМН України
Український НДІ соціальної та судової психіатрії МОЗ України*

Ключові слова: антидепресант; сорбент; нова лікарська сполука; доклінічні дослідження

Розглянуті можливості та перспективи створення нових лікарських препаратів, що являють собою психотропні речовини, імобілізовані на сорбційному матеріалі. Отримані експериментальні зразки лікарської сполуки "амітриптилін+сорбент". Доклінічні випробування виявили меншу токсичність комплексу в порівнянні зі стандартним амітриптиліном при збереженні пролонгованої специфічної антидепресивної дії. Результати попередніх досліджень свідчать про перспективність запропонованого підходу.

Проблема терапії депресій залишається надзвичайно актуальною у зв'язку з широкою розповсюдженістю цієї патології. Традиційні схеми лікування, основою яких є психофармакотерапія, не завжди дозволяють досягти бажаного ефекту. Крім того, застосування психотропних препаратів нерідко створює ряд перепон, зумовлених побічними діями лікарських засобів та ускладненнями медикаментозної терапії.

Для подолання цих перепон пропонуються різноманітні способи: поглиблення знань про фармакокінетику, біотрансформацію та сумісність лікарських засобів, зниження доз препаратів, періодична їх заміна або відміна, розробка поліморфних препаратів, які дозволяють застосовувати різні шляхи введення [1, 4].

Популярним стає поєднання психофармакотерапії з різними еферентними технологіями. Серед останніх вельми перспективними є сорбційні методи, тобто штучна елімінаційна детоксикація шляхом виведення з організму ендо- та екзогенних токсинів за допомогою сорбентів [7]. Разом з цим застосування психотропних пре-

паратів у комплексі з сорбційною терапією пов'язане з рядом труднощів, обумовлених особливостями дії сорбентів, зокрема, елімінаційним ефектом. В основу запропонованого підходу до психофармакотерапії депресій покладена ідея створення нового психотропного засобу, який би поєднував у собі властивості антидепресанту та сорбенту. Цей засіб являє собою психотропний препарат (антидепресант), імобілізований на сорбційному матеріалі (АС). Важливими завданнями при створенні такої сполуки є адекватний підбір психотропного препарату, сорбційного матеріалу та методу імобілізації препарату на поверхні інертного носія.

У ролі психотропного засобу був обраний амітриптилін як класичний антидепресант, який знайшов широке застосування при лікуванні депресивних розладів різної нозології. Але амітриптилін має ряд побічних ефектів і викликає розвиток ускладнень, які нерідко перешкоджають досягненню терапевтичного ефекту.

Носієм імобілізації амітриптиліну став синтетичний вуглецевий сорбент СКН. Імобілізація біо-

логічно активних речовин на такому сорбенті дозволяє створити біоселективні матеріали, які, з одного боку, зберігають універсальну поглинаючу здатність, а з іншого — несуть згадувану вузькоспецифічну функцію.

Для імобілізації психотропного препарату на сорбенті використовувався метод фізичної адсорбції [3]. Позитивними рисами цього методу є стабільність хімічних характеристик препарату при його десорбції, а також можливість використання серійних сорбентів без додаткового модифікування, що значно зменшує собівартість розробки.

Результатом наших попередніх досліджень було створення експериментальних зразків нової психотропної сполуки АС [5].

Метою роботи було проведення доклінічних досліджень АС за основними параметрами (гостра токсичність та специфічна активність) стандартного препарату "Амітриптиліну".

Матеріали та методи

Гостру токсичність вивчали за методом В.Б.Прозоровського [2] з визначенням дози, що спричиняє загибель 50% тварин (ЛД₅₀). Білим мишам масою 18-20 г перорально за допомогою металевого зонду вводили АС у дозах 5100-6126-8158-10200 мг на 1 кг маси тіла, що в перерахунку на вміст активного амітриптиліну від-

Л.О.Громов — доктор мед. наук, професор, завідувач відділу нейрофармакології Інституту фармакології та токсикології АМН України, перший заступник директора ДНЕСЦЛЗ (м. Київ)

В.Я.Пішель — кандидат мед. наук, керівник відділення інтенсивної терапії та детоксикації Українського НДІ соціальної та судової психіатрії МОЗ України (м. Київ)

Таблиця 1

Вплив одноразового введення АС на "поведінку відчаю" у білих мишей ($M \pm m$)

Показники "тесту відчаю"	Контрольна група (n=10)	Дослідна група (n=10)
Тривалість періоду активного плавання, с	66,8 \pm 5,1	73,7 \pm 6,4
Кількість періодів "відчаю" (імобілізацій)	17,3 \pm 1,8	15,7 \pm 1,3
Загальна тривалість імобілізацій, с	189,5 \pm 9,8	166,3 \pm 8,7

Таблиця 2

Вплив тривалого введення АС на "поведінку відчаю" у білих мишей ($M \pm m$)

Показники "тесту відчаю"	Контрольна група (n=10)	Дослідна група (n=10)
Тривалість періоду активного плавання, с	70,4 \pm 5,4	81,3 \pm 5,3
Кількість періодів "відчаю" (імобілізацій)	18,5 \pm 1,1	14,1 \pm 0,8*
Загальна тривалість імобілізацій, с	176,3 \pm 9,2	137,5 \pm 7,3*

* $p < 0,05$ (відносно контролю).

повідіає дозам 100-126-158-200 мг/кг (співвідношення амітриптиліну та сорбенту в АС дорівнює 20:1000).

Специфічну фармакологічну (антидепресивну) активність АС досліджували за допомогою плавальної проби — "тесту відчаю" [6]. Миші, які потрапляють у неминучу стресову ситуацію, після нетривалих активних спроб визволитись завмирають у характерному положенні, яке відповідає "поведінці відчаю". Стандартні антидепресанти зменшують кількість таких періодів імобілізації та їх загальну тривалість, що дозволяє використовувати тест для оцінки антидепресивного ефекту нових сполук.

Враховуючи той факт, що фармакологічна дія антидепресантів проявляється після певного насичення організму препаратом, специфічну активність АС досліджували як у гострих дослідках, так і в хронічному експерименті. Тварини були розподілені на дві групи (по 10 мишей у кожній). У дослідній групі мишам вводили АС у дозі 1020 мг/кг перорально у 0,3 мл об'єму дистильованої води, в контрольній — 0,3 мл дистильованої води. Через 1 год. після введення проводили плавальну пробу для оцінки ефекту АС

при одноразовому використанні. В хронічному експерименті АС вводили в дозі 1020 мг/кг перорально щодня на протязі 14 діб. На 15 добу АС вводили за 1 год. до тестування.

У зв'язку з присутністю у фармакологічних ефектах амітриптиліну холінолітичного компоненту було проведено дослідження дії АС на центральні М-холінореактивні системи. Використовувався класичний тест, заснований на здатності ареколіну викликати у тварин гіперкінези. Досліди виконували на білих щурах масою 220-240 г. Ареколін вводили інтраперитонеально в дозі 17 мг/кг. Дослідні тварини за 1 год. до тестування одержували АС перорально в дозі 1020 мг/кг, контрольні — 0,3 мл води.

Статистичний аналіз одержаних результатів дослідження здійснювався з використанням t-критерію Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

Табличний метод визначення ЛД₅₀ передбачає наявність ефекту (загибель тварин) при введенні речовини хоча б в одній з експериментальних груп. Випробувані дози АС не викликали загибелі мишей у жодній з груп при

спостереженні протягом 3 діб. Навіть введення АС у максимальній дозі (10200 мг/кг, тобто 200 мг/кг у перерахунку на амітриптилін) не призвело до загибелі тварин і не викликало помітних токсичних явищ. Таким чином, визначити ЛД₅₀ для АС при пероральному введенні виявилось неможливим. При цьому слід відзначити, що ЛД₅₀ стандартного препарату амітриптиліну для мишей становить 89 мг/кг. У зв'язку з вищезазначеним можна зробити висновки щодо значно меншої токсичності АС у порівнянні зі стандартним амітриптиліном.

Результати дослідження специфічної фармакологічної активності АС в умовах гострих дослідів наведені в табл. 1.

Внаслідок статистичного аналізу отриманих даних було встановлено, що різниця між показниками в дослідній та контрольній групах не досягає ступеня вірогідності ($>0,05$). У цьому випадку можна лише вказати на помірно виражену тенденцію до скорочення періодів імобілізації та збільшення часу активного плавання. Можливо, відсутність ефекту при одноразовому введенні АС обумовлена зменшенням вершини активності амітриптиліну в часі, пролонгацією його дії, а також недостатньою сенсibiliзацією відповідних рецепторів до дії амітриптиліну.

Результати серії дослідів при тривалому введенні АС у хронічному експерименті наведені в табл. 2.

Отримані дані свідчать про те, що під впливом АС суттєво змінилися два основні показники "тесту відчаю" — кількість періодів завмирання та їх загальна тривалість вірогідно скоротилися в порівнянні з контролем ($p < 0,05$). Латентний період першого "періоду відчаю" у дослідних мишей мав тенденцію до збільшення, але різниця з контрольною групою була недостовірною. Таким чином, тривале використання АС виявило специфічну антидепресивну активність нової сполуки.

При дослідженні дії АС на центральні М-холінореактивні системи за допомогою ареколінового

тесту були отримані такі дані. Через 1-2 хв. після введення ареколіну у тварин контрольної групи з'являлося загальне тремтіння, тривалість якого складала в середньому $6,3 \pm 1,6$ хв. У шурів експериментальної групи також протягом двох хвилин після введення ареколіну відмічалось загальне тремтіння. Середня тривалість реакції складала $5,9 \pm 1,6$ хв. (різниця з контролем не достовірна). Результати цих дослідів вказують на відсутність у АС холіно-

літичного ефекту через 1 год. після одноразового введення шурам, що може бути обумовлено більшою тривалістю дії амітриптиліну.

ВИСНОВКИ

1. Проведене дослідження підтверджує принципову можливість створення нового класу препаратів психотропної дії на основі сорбційних матеріалів.

2. Розроблена лікарська сполука АС має значно меншу токсичність, ніж стандартний препарат "Амітриптилін".

3. АС при тривалому використанні проявляє виражену специфічну фармакологічну (антидепресивну) активність.

4. Відсутність холінолітичного ефекту при одноразовому введенні АС може вказувати на більшу тривалість дії амітриптиліну.

5. Запропонований підхід до психофармакотерапії розширює можливості лікування депресивних станів, особливо при наявності протипоказань до застосування стандартних антидепресантів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. — М.: Медицина, 1988. — 527 с.
2. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — 114 с.
3. Мелешевич С.И., Денисова Т.И., Стрелко В.В. // Укр. хим. журн. — 1992. — №8. — С. 626-630.
4. Михаленко И.Н., Нуллер Ю.Л. Аффективные расстройства (диагностика, лечение, реабилитация). — Л., 1988. — С. 101-106.
5. Пішель В.Я. // Ліки. — 1996. — №4. — С. 37-44.
6. Русаков Д.Ю., Вальдман А.В. // Фармакол. и токсикол. — 1983. — №5. — С. 107-111.
7. Энтеросорбция: Сб. науч. работ. / Под ред. Н.А.Белякова. — Л.: Центр сорбционных технологий. — 1991. — 336 с.

Адреса для листування: 252057, м. Київ, вул. Ежена Потье, 14. Тел. (044) 446-42-56. Інститут фармакології та токсикології АМН України

Надійшла до редакції 29.03.1999 р.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату "Фенілін" виробництва ФФ "Здоров'я"

У хворої 50 років з ІХС, атеросклеротичним кардіосклерозом включення в комплексну фармакотерапію (одночасно хвора отримувала капотен, ніфедипін, манііл) феніліну (перорально по 0,03 г на добу) через два дні з'явилося пофарбування шкіри долонь в оранжевий колір, зміна кольору сечі. Відміну препарату або корекцію дози не проводили.

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

Інформація надійшла від Центральної клінічної лікарні м. Києва.

ДОКЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ “ДИНАЛЬГІН”

В.В.Шаповалов

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Української фармацевтичної академії

Ключові слова: сильнодіючі та психотропні речовини; динальгін; потенціювання дії

Наведені дані доклінічного дослідження нового комбінованого препарату “Динальгін”. Доведено, що сполучення анальгину та діазепаму в даному лікарському препараті потенціює тіопенталовий сон у тварин. Зазначені переваги динальгину перед багатокомпонентним препаратом “Діазепам”. Динальгін на відміну від діазепаму в клінічному застосуванні не контролюється Комітетом з контролю за наркотиками Міністерства охорони здоров'я України.

За сучасних умов зусилля фармацевтичної науки і фармацевтичної промисловості спрямовані на пошук, розробку та виробництво нових лікарських засобів (ЛЗ) для профілактики та лікування різних захворювань людини. При цьому занепокоєння викликають окремі сильнодіючі, отруйні, психотропні, дурманні та наркотичні ЛЗ, що в деяких випадках використовуються не за призначенням.

Наказом Комітету з контролю за наркотиками при Міністерстві охорони здоров'я України за №7 від 23.03.1998 р. затверджений “Перелік наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів, які підлягають спеціальному контролю у відповідності із законодавством України” (далі — Перелік).

У відповідності з цим Переліком діазепам (7-хлор-1,3-дигідро-1-метил-5-феніл-2Н-1,4-бензодіазепін-2-ОН) належить до таблиці III “Речовини і препарати, які є менш небезпечними для здоров'я і становлять інтерес для використання з медичною метою”, списку №2 — психотропні речовини. Речовини даної групи являють собою меншу небезпеку в разі зловживання ними у порівнянні з

наркотичними засобами і психотропними речовинами, що належать до таблиць I та II [6].

Як свідчать статистичні дані, діазепам (сібазон) посідає перше місце в світі серед бензодіазепінів з виробництва і розподілу. У 1991 році його виробництво складало 39 тонн, а у 1993 р. — вже 39 тонн, тобто у 1,5 рази більше. Ця тенденція спостерігається і на сьогодні. На наш погляд, це викликано тим, що діазепам належить до групи транквілізаторів, тобто до психотропних ЛЗ, які зменшують нервову напругу, страх, а в деяких випадках використовуються для лікування психічних розладів та ін. [3]. Найбільшим виробником діазепаму в світі є Китай, який виробляє 70% всієї світової продукції. В 1993 р. ця країна виробила 42 т речовини, з яких 34 т експортувала в інші країни. Потім йдуть такі країни, як Іспанія, Росія, Данія, Індія, США та Іран (рис. 2). Діазепам імпортують 79 країн. У 1993 р. його найбільше імпортували Іспанія (15 т), Індія (11,5 т), Росія (11 т), Данія (10 т), США (4,3 т) та Іран (2,7 т). Слід зазначити, що у 1993 р. Індія виробила 9,3 т діазепаму, тоді як експортувала за свої межі 11,5 т. Необхідно

зазначити, що якщо у 1993 р. Індія виробила виключно на експорт 2,5 т діазепаму, то Бразилія такий же обсяг виробила лише для внутрішніх потреб [1, 12-14].

З метою запобігання незаконному використанню наркотичних засобів і психотропних речовин ККН МОЗ України визначає максимальну потребу в контрольованих речовинах (засобах), необхідних для медицини і науково-дослідної роботи [11]. ККН МОЗ України пропонує медичним установам максимально зменшувати використання наркотичних ЛЗ опійної групи при лікуванні синдрому болю, замінюючи їх ЛЗ інших груп.

Психотропні лікарські речовини є предметом особливої уваги ККН МОЗ України, тому що переходять у незаконний обіг головним чином у результаті відтоку із законного обігу. Цей відтік ККН МОЗ України пояснює недостатнім обліком рівня виробництва та ввезення виробниками субстанцій цих речовин, а також недостатньою інформацією, що надходить від органів охорони здоров'я та науково-дослідних лабораторій щодо їх використання. ККН МОЗ України постійно слідкує за тим, щоб психотропні речовини використовувалися лише у медицині та наукових дослідженнях [9].

Отже, діазепам є небезпечним для здоров'я пацієнтів у випадку зловживання ним [2-4].

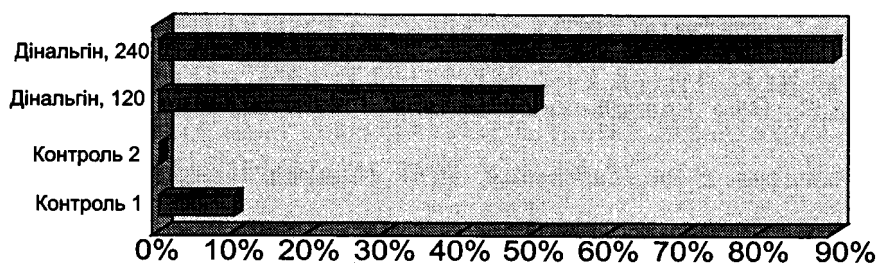


Рис. 2. Снодійний ефект досліджуваного препарату "Дінальгін" в експерименті

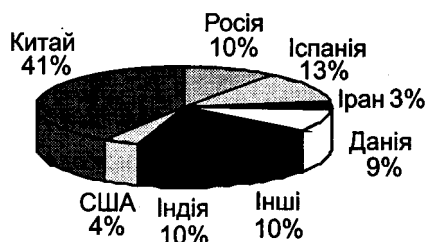


Рис. 1. Експорт діазепаму в країнах світу в 1993 році

Таблиця

Потенціювання дінальгіном снодійної дії тіопенталу натрію

Досліджуємі препарати	Доза, мг/кг	Ефект (бокове положення)	
		кількість тварин*	%
Контроль I: тіопентал натрію	20	1/10	10
Контроль II: діазепам+тіопентал натрію	1+20	0/10	0
Дінальгін+тіопентал натрію	120+20	5/10**	50
Дінальгін+тіопентал натрію	240+20	9/10***	90

*У числівнику наведена кількість приспаних тварин; у знаменнику — кількість тварин у групі. **Достовірні відмінності у відношенні контролю I. ***Достовірні відмінності у відношенні контролю II.

З іншого боку, при встановленні правоохоронними органами фактів порушення вимог щодо законного обігу психотропних речовин (наприклад, розкрадання, збут без рецептів тощо), які носять ознаки складу злочину, передбачені статтями 70¹, 208², 229-229¹⁸ Кримінального кодексу України, збуджуються кримінальні справи [7].

Для попередження можливих правопорушень з обігом психотропної речовини діазепаму авторським колективом був розроблений новий аналгетик-транквілізатор на основі комбінації відомих речовин діазепаму та анальгін у ампулах по 2 мл, названий "Дінальгіном", який не знаходиться під контролем ККН МОЗ України [5, 11].

У зв'язку з цим у даній статті ми розглянули питання потенціювання дінальгіном тіопенталового сну у тварин у ході доклінічного вивчення [2, 3].

Експериментальна частина

Досліди проводилися на білих мишах вагою 17-19 г. Контролем

І служив тіопентал натрію, який вводився внутрішньоочеревинно в дозі 20 мг/кг, що є допороговою снодійною дозою, при введенні якої одна миша з десяти засинала (тобто займала бокове положення). Контролем II служив препарат порівняння "Діазепам", який вводився внутрішньоочеревинно в дозі 1 мг/кг за 30 хв. до введення тіопенталу натрію (табл.).

Досліджуємі препарат "Дінальгін" вводився внутрішньоочеревинно в дозах 120 та 240 мг/кг (у перерахунку на діазепам ці дози складали відповідно 1 та 2 мг/кг) за 30 хв. до введення тіопенталу натрію. Результати проведених досліджень наведені в таблиці та на рис. 1.

Результати та їх обговорення

Як видно з таблиці, дінальгін дозозалежно потенціює снодійний ефект тіопенталу натрію. Слід відмітити, що діазепам у дозі 1 мг/кг (контроль II) не чинить будь-якої потенціюючої дії на снодійний ефект тіопенталу натрію. В свою чергу, та ж доза діазепаму в складі ди-

нальгін у активно потенціює дію тіопенталу натрію, при цьому 50% тварин засинали. При вдвічі більшій дозі діазепаму в складі дінальгін (2 мг/кг) засинали майже 100% тварин.

Таким чином, у ході доклінічного вивчення було встановлено, що комбінація анальгін та діазепаму в лікарському препараті "Дінальгін" потенціює тіопенталовий сон у тварин. Ці дані фактично свідчать про те, що анальгін у складі дінальгін у активно потенціює гіпоседативну дію діазепаму.

При вирішенні питання стосовно режиму контролю дінальгін ККН МОЗ України надане пояснення, що цей засіб знаходиться під спеціальним контролем лише у сфері виробництва та експортно-імпортних операцій і не контролюється у сфері реалізації на відміну від монокомпонентних лікарських форм діазепаму.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження показали перевагу нового комбінованого аналгетика-транквілізатора дінальгін над монокомпонентним препаратом "Діазепам".

2. Комбінація анальгін та діазепаму в лікарському препараті "Дінальгін" потенціює тіопенталовий сон у тварин у ході доклінічного вивчення.

3. Анальгін у складі дінальгін у активно потенціює гіпоседативну дію діазепаму.

4. Дінальгін на відміну від діазепаму в клінічному застосуванні не знаходиться під контролем ККН МОЗ України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беляевський В.Г., Литвинов В.Б. Обіг наркотичних засобів і психотропних речовин (довідник). — К., 1996. — 116 с.
2. Воронина Т.А. Фармакологія гідазепам. В кн.: Гідазепам. — К.: Наукова думка, 1992. — С. 63-75.
3. Губський Ю.И., Шаповалова В.А., Кутько И.И., Шаповалов В.В. Лекарственные средства в психофармакологии / Под ред. Ю.И.Губского, В.А.Шаповаловой. — К.: Здоров'я; Х.: Торсинг, 1997. — 288 с.
4. Державний реєстр лікарських засобів України. Офіційне видання / За ред. М.І.Шарикіної. — К.: PC WORLD UKRAINE, 1996. — 364 с.
5. Наказ №7 від 23.03.1998 р. "Про затвердження Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів, що підлягають спеціальному контролю відповідно до законодавства України". — Зареєстр. в Міністерстві юстиції України 23 червня 1998 р. за №390/2830. — 29 с.
6. Уголовный кодекс Украины: научно-практический комментарий / Под ред. С.С.Яценко, В.И.Шакун. — К.: Правові джерела, 1998. — С. 971-1011.
7. Фармакологический скрининг новых физиологически активных веществ / Под ред. В.Ф.Тринуса. — К., 1985. — 24 с.
8. Фармацевтический анализ лекарственных средств / Под ред. В.А.Шаповаловой. — Х.: ИМП "Рубикон", 1995. — 400 с.
9. Шаповалова В.А., Даниленко В.С., Шевченко С.И. и др. Лекарственные средства в клинической хирургии / Под ред. В.А.Шаповаловой, В.С.Даниленко, С.И.Шевченко. — Х.: Торсинг, 1998. — 605 с.
10. Шаповалова В.А., Шаповалов В.В. Справочник по правовой и судебной фармации. — Х.: Торсинг, 1997. — 656 с.
11. Шаповалов В.В. Конструирование новых лекарственных средств на основе известных фармакологических субстанций: Мат. V Росс. нац. конгр. "Человек и лекарство". — М., 1998. — С. 636.
12. Convention on Psychotropic Substances, 1971, United Nations. — Vienna, Austria, 1977. — 33 p.
13. List of psychotropic substances, that are under international control. Vienna International Centre. — Vienna, Austria, 1996. — 52 p.
14. Manufacture of narcotic drugs and psychotropic substances under international control. — United Nations, New York, 1994. — 46 p.
15. Nuetzliches Handbuch //Pharmedicum. — 1995. — №1. — P. 31.

Адреса для листування: 310350, м. Харків,
вул. Ярославська, 1/29. Тел. (0572) 23-83-17.
Слідче управління ХМУ МВС України
в Харківській області

Надійшла до редакції 25.01.1999 р.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ И ТАБЛЕТОК ЭЛЛАГОВОЙ КИСЛОТЫ НА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭТАНОЛ-ФУРАЗОЛИДОНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У КРЫС

Л.В.Яковлева, Е.Н.Горбань*, И.А.Зупанец, А.К.Ивахненко, Т.С.Сахарова

Украинская фармацевтическая академия
Министерство здравоохранения Украины*

Ключевые слова: эллаговая кислота; антиоксидантные и кардиопротекторные свойства; миокард

Представлены материалы по изучению кардиопротекторных свойств субстанции и таблеток эллаговой кислоты на модели хронической этанол-фуразолидоновой кардиомиопатии у крыс. Показано, что субстанция эллаговой кислоты и ее лекарственная форма — таблетки в дозе 1 мг/кг проявляют стабильный кардиопротекторный эффект за счет выраженных антиоксидантных свойств. Препарат сравнения "Кверцетин" в дозе 5 мг/кг уступает эллаговой кислоте как кардиопротектору. Оценку эффективности препаратов проводили по показателям ПОЛ в сыворотке крови и гомогенате миокарда, по показателям ЭКГ, степени цитолиза кардиомиоцитов и показателям общего состояния животных.

Принято считать, что многообразные существенные изменения в организме, вызванные различными заболеваниями, отражаются на деятельности всех физиологических систем и органов, в том числе и кровообращения. В этом заключается трудность выделения таких заболеваний сердца как кардиомиопатии. Кардиомиопатия (КМП) была выделена в начале 70-х годов в самостоятельную нозологическую единицу (Goodwin J.F.) и на сегодняшний день является наименее изученной патологией сердечно-сосудистой системы. Установлено, что КМП развивается вследствие переутомления миокарда, в результате хронического механического затруднения его работы или физического напряжения, воздействия острой или хронической инфекции, изменения гормонального звена регуляции. Однако большая часть КМП — исход различных интоксикаций [4]. Основным токсическим агентом, вызывающим данную пато-

логию, является алкоголь, поскольку распространенность хронического алкоголизма весьма высока [17, 18, 21-22]. Степень воздействия этанола на клетки миокарда зависит от количественных и качественных характеристик ферментов, расщепляющих этанол, к которым относится алкогольдегидрогеназа и каталаза [8]. Дефицит этих ферментов в клетках организма, а также нарушение их функциональной активности снижают защитные свойства миокардиальных клеток от патогенного воздействия этанола и его метаболита — ацетальдегида, что ведет к развитию КМП. Алкогольдегидрогеназный путь расщепления этанола почти полностью осуществляется печенью, а кардиомиоциты обладают лишь незначительной алкогольдегидрогеназной активностью [8]. Кроме того, этанол в небольшом количестве метаболизируется каталазной системой печени и миокарда. При нарушении функции печени вследствие длительного систематичес-

кого употребления алкоголя повышается интенсивность каталазного пути обмена этанола, в том числе в кардиомиоцитах. Возросший каталазный путь обмена этанола при хроническом алкоголизме не в состоянии полностью метаболизировать этанол и ацетальдегид, которые, циркулируя в крови в повышенных концентрациях, повреждающе воздействуют на миокард. Следовательно, уменьшение содержания алкогольдегидрогеназы и каталазы в печени и снижение активности каталазы в миокарде служат главным пусковым механизмом развития этаноловой кардиомиопатии (ЭКМП). Повреждающее действие этанола на кардиомиоциты связано с его способностью образовывать этиловые эфиры жирных кислот, что приводит к нарушению структуры и функций мембранного аппарата, повреждению системы окислительного фосфорилирования митохондрий, нарушению ионной проницаемости мембран кардиомиоцитов и потерей ими ионов калия, фосфора и магния. Блокирование митохондрий приводит к нарушению энергетического обмена и активации адренергического влияния на миокард. Кате-

Л.В.Яковлева — доктор фарм. наук, профессор, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией УкрФА (г. Харьков)

Е.Н.Горбань — доктор мед. наук, начальник отдела медицинской науки Управления образования и медицинской науки МЗ Украины (г. Киев)

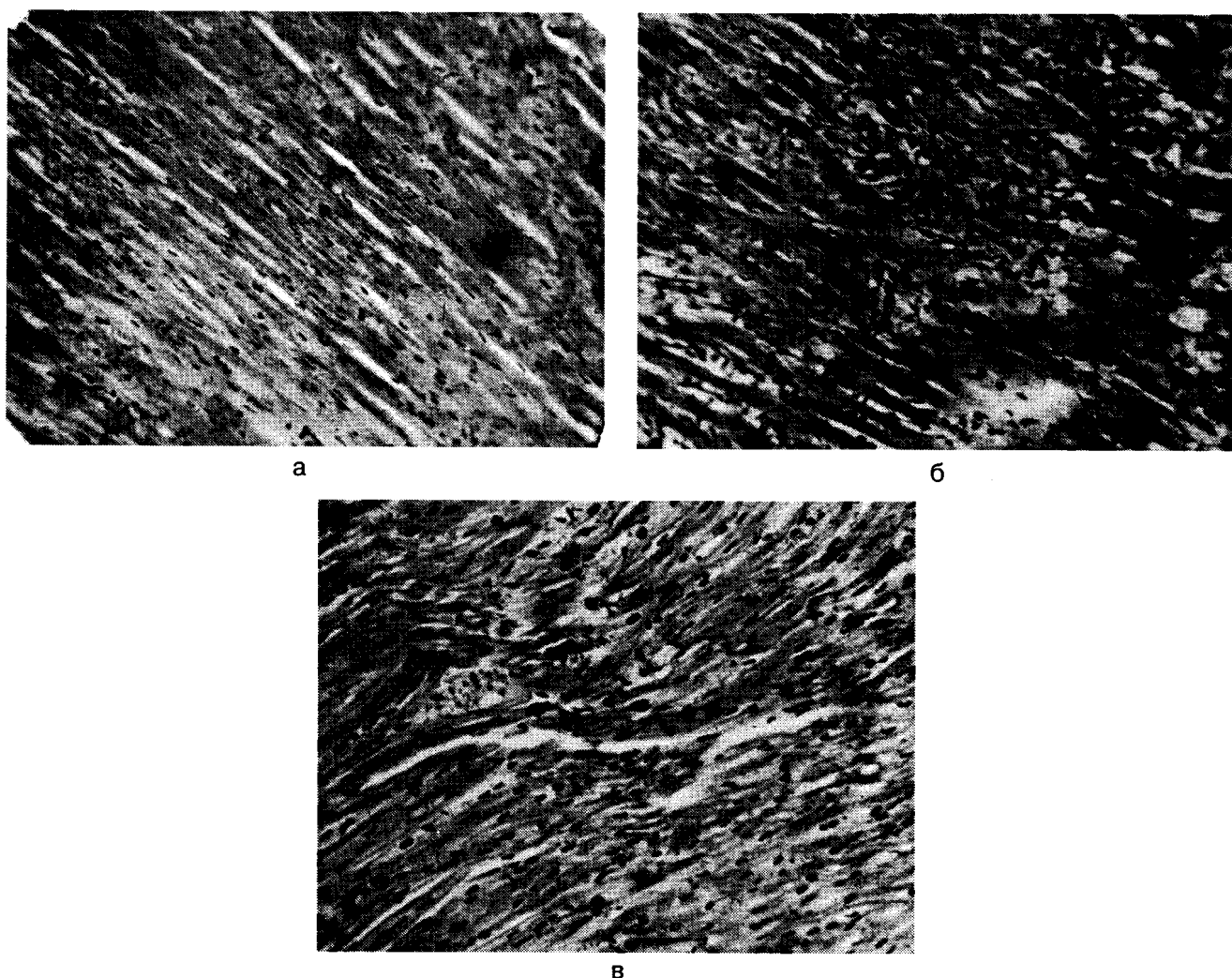


Рис. 1. Результаты гистологических исследований тканей миокарда крыс при экспериментальной хронической этанол-фуразолидоновой кардиомиопатии (10 неделя эксперимента)

- а — миокард интактной крысы. Нормальная структура ткани. Гематоксилин и эозин • 160.
- б — миокард крысы с ЭКМП. Очажки некроза с клеточной инфильтрацией. Гематоксилин и эозин • 160.
- в — миокард крысы с ЭКМП, получавшей ЭК. Умеренное расширение межпучковых пространств, небольшая клеточная их насыщенность. Гематоксилин и эозин • 160.

холамины интенсивно повышают процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биологических мембранах, что вызывает прямое нарушение структуры мембран, изменяя их липидный состав и нарушая функцию мембранных ферментов [23].

Исходя из вышесказанного, в патогенезе ЭКМП ключевую роль играет инициация процессов ПОЛ в клеточных мембранах, поэтому применение антиоксидантных средств при данной патологии является целесообразным [2, 5-7, 10-12, 14, 16, 20, 24, 26, 28].

По данным литературы, в комплексной терапии ЭКМП применяются антиоксиданты прямого действия — кверцетин и ионол [13].

Целью данной работы было изучение нового антиоксиданта прямого действия — субстанции эллаговой кислоты (ЭК) и ее лекарственной формы — таблеток на модели алкогольной кардиомиопатии у крыс.

Субстанцию ЭК получали из шишек ольхи клейкой (*Alnus glutinosa*) и серой (*Alnus cinerea*) методом латентного гидролиза эллаготанинов в мягких условиях*. Хи-

мическое строение ЭК предполагает ее антиоксидантные свойства. ЭК содержит в своей молекуле 4 подвижных атома водорода, способных связывать свободные радикалы (продукты ПОЛ) [31], что позволяет отнести объект исследования к антиоксидантам прямого действия.

Ранее нашими исследованиями было установлено, что ЭК обладает антиоксидантной, УФ-протекторной, противовоспалительной и репаративной активностью в дозе 1 мг/кг. На модели изодриновое миокардита было установлено, что субстанция ЭК и ее лекарственная форма — таблетки в той же дозе показали ста-

*Работа проводилась в УкрФА на кафедре ботаники под руководством проф. А.Г.Сербина.

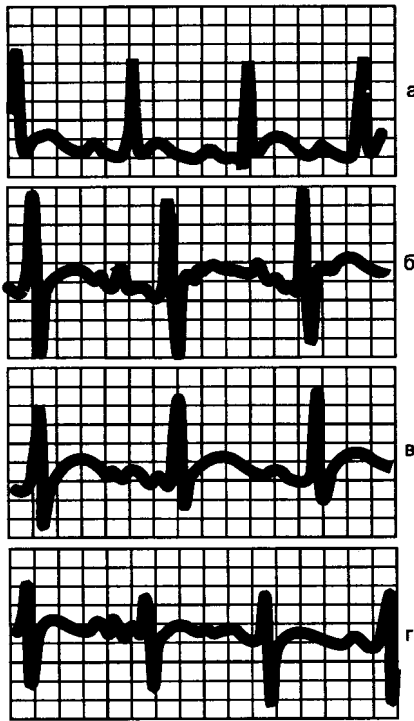


Рис. 2. Электрокардиограммы крыс различных групп животных в серии исследований с экспериментальной этанол-фуразолидоновой кардиомиопатией на 5-ой неделе эксперимента.

- а — интактный контроль
б — контрольная патология
в — субстанция ЭК в дозе 1 мг/кг
г — кверцетин в дозе 5 мг/кг

бильный кардиопротекторный эффект за счет выраженных антиоксидантных свойств [30].

Поскольку для лечения ЭКМП в клинике применяются препараты антиоксидантного действия, интерес представляло исследование субстанции и лекарственной формы ЭК на модели хронической этанол-фуразолидоновой кардиомиопатии у крыс. Используемая модель ЭКМП высоковоспроизводима и соответствует основ-

ным клинико-патоморфологическим нарушениям, возникающим при данной патологии [1].

Материалы и методы

Модифицированную в наших условиях модель этанол-фуразолидоновой кардиомиопатии [15] вызывали у беспородных белых крыс-самцов с начальной массой 110-130 г. Развивалась ЭКМП по принципу микронекрозов [23] с преобладанием альтеративных процессов. Всего было поставлено 5 серий опытов на 50 белых крысах. Каждая группа включала 10 животных. Первая группа служила интактным контролем, 2-я — контрольной патологией, 3-я и 4-я группы на фоне патологии получали перорально субстанцию и таблетки ЭК соответственно в дозе 1 мг/кг, 5-я группа получала также на фоне патологии перорально препарат сравнения — «Кверцетин» в дозе 5 мг/кг [25, 29], используемый в клинике при ЭКМП. Субстанцией и таблетки ЭК, а также кверцетин вводили за 1 час до введения этанола с фуразолидоном.

Кардиотоксическое действие этанола с фуразолидоном и протекторные свойства субстанции, таблеток ЭК и кверцетина оценивали по функциональному состоянию миокарда (показатели ЭКГ), которые регистрировали в середине и в конце эксперимента (на 5-й и 10-й неделе). В конце эксперимента также определяли активность цитолиза кардиомиоцитов по уровню маркерного фермента аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и результатам гистологических исследований; степень пролиферации и фиброза ткани миокарда определяли по весовым ко-

эффициентам сердца (ВКС) и гистологически. Интенсивность процессов ПОЛ в ткани миокарда и в сыворотке крови определяли по уровню малонового диальдегида (МДА), супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, восстановленного глутатиона (GSH) и диеновых конъюгатов (ДК). Оценивали также общее состояние крыс по степени атаксии. На протяжении всего эксперимента в конце каждой недели подсчитывали процент гибели животных. Результаты эксперимента подвергались статистическому анализу с использованием критерия Стьюдента. Смещение сегмента ST в электрокардиограммах рассчитывали методом Вилкоксона-Манна-Уитни (критерий U) [9].

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований представлены в таблицах 1-5. Анализ полученных данных показал, что 70-ти дневная этанол-фуразолидоновая патология характеризовалась выраженными гистологическими изменениями в ткани миокарда (рис. 1б). Развивались процессы вакуолизации, отека, фрагментации и фиброза ткани миокарда, что соответствует достоверному увеличению ВКС. В препаратах ткани миокарда наблюдали также очаги цитолиза кардиомиоцитов, что объясняет повышение активности АсАТ в сыворотке крови крыс данной группы (табл. 1). Анализ показателей таблицы 2 свидетельствует об активации процессов клеточного свободнорадикального окисления (СРО) в группе контрольной патологии. В сыворотке крови наблюдалось достоверное повышение

Таблица 1

Результаты исследования влияния субстанции, таблеток эллаговой кислоты и кверцетина на ВКС и АсАТ при этанол-фуразолидоновой кардиомиопатии у крыс

Показатель	Условия опыта				
	Интакт	Патология	субстанция эллаговой кислоты в дозе 1 мг/кг	таблетки эллаговой кислоты в дозе 1 мг/кг	препарат сравнения «Кверцетин» в дозе 5 мг/кг
ВКС	0,26±0,01	0,42±0,03*	0,31±0,01*/**	0,29±0,00*/**	0,42±0,04*
АсАТ, ммоль/ч.л	0,50±0,02	0,75±0,04*	0,60±0,02*/**	0,60±0,01*/**	0,64±0,02*/**

*Различия достоверны по отношению к интакту. **Различия достоверны по отношению к патологии.

Таблица 2

Показатели ПОЛ у крыс при этанол-фуразолидоновой кардиомиопатии

Показатель	Условия опыта									
	Интактный контроль		Контрольная патология		Субстанция эллаговой кислоты в дозе 1 мг/кг		Таблетки эллаговой кислоты в дозе 1 мг/кг		Препарат сравнения, "Кверцетин" в дозе 5 мг/кг	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
Гомогенат миокарда										
МДА, мкмоль/г	10	61,90±8,33	5	183,57±5,42*	9	144,40±6,29*/**	8	146,97±4,65*/**	6	167,13±3,50*/**
СОД, усл.ед.	10	0,98±0,09	5	0,43±0,02*	9	0,70±0,05*/**	8	0,68±0,06*/**	6	0,61±0,06*/**
Каталаза, мккат/г	10	54,0±3,0	5	156,0±21,0*	9	92,0±11,0*/**	8	94,0±7,0*/**	6	111,0±6,0*
GSH, усл.ед.	10	3,03±1,01	5	1,00±0,09*	9	1,59±0,19*/**	8	1,77±0,17*/**	6	1,37±0,14*/**
ДК, мкмоль/г	10	4,32±0,39	5	17,80±2,27*	9	8,71±0,79*/**	8	11,07±0,86*/**	6	10,30±1,08*/**
Сыворотка крови										
МДА, мкмоль/л	10	2,00±0,06	5	4,76±0,20*	9	2,92±0,34*/**	8	3,09±0,19*/**	6	3,29±0,49*/**
СОД, усл.ед.	10	0,39±0,03	5	0,63±0,03*	9	0,46±0,03**	8	0,49±0,02*/**	6	0,45±0,05**
Каталаза, мккат/л	10	90,0±3,0	5	163,0±11,0*	9	111,0±5,0*/**	8	116,0±4,0*/**	6	120,0±3,0*/**
GSH, усл.ед.	10	1,19±0,11	5	2,50±0,37*	9	1,18±0,26**	8	1,00±0,03**	6	1,22±0,09**
ДК, мкмоль/л	10	0,05±0,01	5	0,12±0,01*	9	0,09±0,00*/**	8	0,09±0,00*/**	6	0,08±0,01**

*Различия достоверны по отношению к интакту. **Различия достоверны по отношению к патологии.
Примечание: n — количество животных в группе.

Таблица 3

Показатели ЭКГ в динамике при этанол-фуразолидоновой кардиомиопатии у крыс

Показатель	Условия опыта									
	Интактный контроль		Контрольная патология		Субстанция эллаговой кислоты в дозе 1 мг/кг		Таблетки эллаговой кислоты в дозе 1 мг/кг		Препарат сравнения, "Кверцетин" в дозе 5 мг/кг	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
5-я неделя эксперимента										
ЧСС уд./мин.	10	353,40±6,60	9	373,54±17,61	10	354,54±20,46	10	366,30±20,75	9	391,30±12,81*
СП, %	10	49,36±4,07	9	46,96±1,78	10	42,96±4,60	10	49,84±4,38	9	46,84±3,23
PQ, с	10	0,052±0,004	9	0,048±0,004	10	0,040±0,000*	10	0,044±0,002	9	0,044±0,004
QRS, с	10	0,020±0,000	9	0,018±0,002	10	0,018±0,002	10	0,016±0,002	9	0,012±0,002*/**
QT, с	10	0,084±0,007	9	0,076±0,004	10	0,072±0,005	10	0,084±0,01	9	0,072±0,005
R, мВ	10	0,600±0,030	9	0,500±0,060	10	0,580±0,070	10	0,480±0,070	9	0,460±0,070
P, мВ	10	0,090±0,010	9	0,130±0,010*	10	0,100±0,000**	10	0,090±0,010**	9	0,080±0,010**
T, мВ	10	0,160±0,020	9	0,170±0,010	10	0,150±0,020	10	0,160±0,030	9	0,130±0,030
Смещение ST от изолинии, мм	10	-0,600 (-1,5±0,0)	9	-3,900 (-4,0±-3,5)*	10	-1,000 (-2,0±0,0)**	10	-1,000 (-3,0±0,0)**	9	-2,400 (-3,0±1,0)*/**
10-я неделя эксперимента										
ЧСС уд./мин.	10	353,40±6,60	5	111,40±22,95*	9	277,54±29,54*/**	8	225,62±28,16*/**	6	144,48±6,01*
СП, %	10	49,36±4,07	5	21,56±4,30*	9	45,06±5,46**	8	34,14±5,06*	6	27,32±3,51*
PQ, с	10	0,052±0,004	5	0,052±0,010	9	0,048±0,040	8	0,040±0,010	6	0,034±0,010
QRS, с	10	0,020±0,000	5	0,020±0,000	9	0,020±0,000	8	0,016±0,002	6	0,022±0,002
QT, с	10	0,084±0,007	5	0,120±0,010*	9	0,100±0,010	8	0,100±0,020	6	0,110±0,010*
R, мВ	10	0,600±0,030	5	0,800±0,110	9	0,700±0,070	8	0,880±0,100*	6	0,880±0,140
P, мВ	10	0,090±0,010	5	0,050±0,020	9	0,080±0,010	8	0,060±0,020	6	0,010±0,010*
T, мВ	10	0,160±0,020	5	0,200±0,020	9	0,190±0,040	8	0,150±0,030	6	0,230±0,020*
Смещение ST от изолинии, мм	10	-0,600 (0,0±1,5)	5	-1,000 (-3,0±0,0)	9	-0,900 (-2,5±0,0)	8	-0,900 (-3,3±0,0)	6	-1,500 (-3,0±-1,0)

*Различия достоверны по отношению к интакту. **Различия достоверны по отношению к патологии.
Примечание: n — количество животных в группе.

Таблица 4

Степень атаксии у крыс при введении этанола в дозе 5 г/кг в баллах:
1 балл — слабая степень атаксии; 2 балла — средняя; 3 балла — высокая;
4 балла — невозможность сохранить позу

	n	Интакт	n	Патология	n	Субстанция эллаговой кислоты, 1 мг/кг	n	Таблетки эллаговой кислоты, 1 мг/кг	n	Препарат сравнения "Кверцетин", 5 мг/кг
1 нед.	10	0,00±0,00	10	0,00±0,00	10	0,00±0,00	10	0,00±0,00	10	0,00±0,00
2 нед.	10	0,00±0,00	10	0,10±0,10	10	0,00±0,00	10	0,00±0,00	10	0,00±0,00
3 нед.	10	0,00±0,00	10	0,30±0,15*	10	0,10±0,10	10	0,20±0,13	10	0,30±0,15*/**
4 нед.	10	0,00±0,00	9	1,00±0,17*	10	0,50±0,017*/**	10	0,60±0,16*	10	0,90±0,18*
5 нед.	10	0,00±0,00	9	1,44±0,18*	10	0,90±0,10*/**	10	1,00±0,00*/**	9	1,33±0,17*
6 нед.	10	0,00±0,00	8	2,13±0,13*	10	1,10±0,10*/**	10	1,30±0,15*/**	9	1,67±0,17*/**
7 нед.	10	0,00±0,00	8	2,5±0,19*	10	1,90±0,18*/**	9	2,00±0,17*/**	8	2,38±0,18*
8 нед.	10	0,00±0,00	7	2,86±0,14*	10	2,20±0,13*/**	9	2,22±0,15*/**	8	2,63±0,18*
9 нед.	10	0,00±0,00	7	3,57±0,20*	10	2,80±0,20*/**	9	3,00±0,17*/**	8	3,25±0,25*
10 нед.	10	0,00±0,00	5	4,00±0,00*	9	3,33±0,17*/**	8	3,63±0,18*/**	6	3,83±0,17*

*Различия достоверны по отношению к интакту. **Различия достоверны по отношению к патологии.

Примечание: n — количество животных в группе.

Таблица 5

Процент гибели крыс при экспериментальной этанол-фуразолидоновой кардиомиопатии (А%/n)

	Интакт	Патология	Субстанция эллаговой кислоты, 1 мг/кг	Таблетки эллаговой кислоты, 1 мг/кг	Препарат сравнения "Кверцетин", 5 мг/кг
1 нед.	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
2 нед.	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
3 нед.	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
4 нед.	0/10	10/10	0/10	0/10	0/10
5 нед.	0/10	10/10	0/10	0/10	10/10
6 нед.	0/10	20/10	0/10	0/10	10/10
7 нед.	0/10	20/10	0/10	10/10	20/10
8 нед.	0/10	30/10	0/10	10/10	20/10
9 нед.	0/10	30/10	0/10	10/10	20/10
10 нед.	0/10	50/10*	10/10	20/10	40/10

*Различия достоверны по отношению к интакту.

Примечание: А,% — процент погибших животных от общего числа животных в группе; n — количество животных в группе.

ние уровня всех изучаемых показателей ПОЛ, но в гомогенате миокарда достоверно увеличился только уровень МДА, ДК и каталазы, а активность СОД и уровень GSH достоверно понизились. Это происходило в результате количественного перехода этих ферментов из тканей в кровь. Подобное явление рассматривают как приспособительную реакцию организма к интенсивно возросшей активности СРО [3]. В группе контрольной патологии наблюдали также нарушения функций миокарда, что подтверждают изменения показателей ЭКГ (табл. 3). На пятой неделе эксперимента

достоверно увеличивался показатель ишемии миокарда (смещение сегмента ST от изолинии) [27] (рис. 2б). Это свидетельствует о развитии кардиогипоксии, связанной с нарушением клеточного транспорта в кардиомиоцитах вследствие перекисидации клеточных мембран и изменения их проницаемости. В конце эксперимента (на 10-й неделе) на ЭКГ животных группы контрольной патологии наблюдали достоверное снижение ЧСС (брадикардию), уменьшение систолического выброса, т.е. сократительной функции миокарда (снижение СП), и увеличение времени возбуждения

желудочков в момент систолы (увеличение времени интервала QT) [19, 27], что свидетельствует об истощении сердечной мышцы. Отмеченные функциональные изменения сопровождались нарушением структуры ткани миокарда, что подтверждают результаты морфологических исследований.

В группе контрольной патологии ухудшалось также общее состояние животных. На второй неделе эксперимента у крыс данной группы развивалась атаксия, как следствие токсического действия этанола на ЦНС. К завершению исследований она достигла максимальной степени (табл. 4). На

чиная с 4-й недели эксперимента наблюдалась гибель животных. К концу эксперимента данный показатель составил 50% (табл. 5).

Лечебно-профилактическое введение субстанции и таблеток эллаговой кислоты существенно предотвращало нарушение структуры ткани миокарда, что подтвердили результаты гистологических исследований и достоверное снижение ВКС (рис. 1в, табл. 1). В срезах миокарда сердечно-мышечные волокна в основном были обычного вида. Лизис, гомогенизация и фрагментация волокон были редкими и ограниченными. В целом строма миокарда соответствовала норме (рис. 1а). Необходимо отметить, что как субстанция, так и таблетки ЭК оказывали однотипное по выраженности влияние на морфоструктуру миокарда. Введение кверцетина оказывало менее выраженное кардиопротекторное действие. Имело место довольно распространенное альтеративное повреждение сердечно-мышечных волокон, клеточная инфильтрация. В то же время численность таких повреждений была меньше, чем в группе контрольной патологии. Было выявлено также огрубление стромы миокарда, но без образования полей склероза. Под действием субстанции, таблеток ЭК и кверцетина происходило выраженное подавление цитолитических процессов в кардиомиоцитах (табл. 1).

Применение исследуемых препаратов влияло на процессы СРО, все тестируемые показатели ПОЛ достоверно изменялись в сторону интакта (табл. 2).

При анализе функционального состояния миокарда было установлено, что у животных, по-

лучавших субстанцию, таблетки ЭК и кверцетин, на 5-й неделе исследований достоверно нормализовался потенциал возбуждения предсердий (Р). Показатель ишемии миокарда (смещение сегмента ST от изолинии) [27] был достоверно ниже, чем у животных группы контрольной патологии (рис. 2в, табл. 3). Субстанция и таблетки ЭК понижали степень ишемии более выражено, чем препарат сравнения "Кверцетин" (рис. 2г, табл. 3). В конце эксперимента (10-я неделя) анализ ЭКГ показал, что у животных, получавших субстанцию ЭК, систолический показатель восстанавливался до уровня интактного контроля. Таблетки ЭК восстанавливали сократительную способность миокарда на уровне тенденции, а в результате применения кверцетина интенсивность систолы осталась на уровне патологии (табл. 3). Как субстанция, так и таблетки ЭК достоверно повышали частоту сердечных сокращений (ЧСС). Применение кверцетина не привело к улучшению функционального состояния миокарда. Показатели ЧСС, СП и QT оставались на уровне патологии, а изменение потенциалов Р и Т свидетельствует об углублении патологического процесса. Достоверно понижалась возбудимость предсердий (значение Р ниже, чем в контрольной патологии) и достоверно повысилась интенсивность возбуждения желудочков в диастоле (показатель Т выше, чем в группе нелеченных животных), что указывает на недостаточное кардиопротекторное действие кверцетина (табл. 3).

При анализе общего состояния животных опытных групп было установлено, что под действи-

ем всех изучаемых препаратов уменьшалась степень атаксии у крыс, однако препарат сравнения понижал данный показатель несколько менее выражено, чем субстанция и таблетки ЭК (табл. 4). Количество погибших животных в конце эксперимента (на 10-й неделе) в группе животных, получавших субстанцию ЭК, составило 10%; в группе животных, получавших таблетки ЭК — 20%; количество летальных исходов в группе, получавшей кверцетин, составило 40%, но этот уровень летальности был статистически незначимым в сравнении с интактным контролем (табл. 5).

Таким образом, проведенные исследования показали, что субстанция ЭК, ее лекарственная форма — таблетки ЭК и препарат сравнения "Кверцетин" на модели хронической этанол-фуразолидоновой кардиомиопатии у крыс, благодаря высокой антиоксидантной активности, проявляют кардиопротекторное действие.

Как субстанция ЭК, так и ее лекарственная форма — таблетки превосходят по кардиопротекторной активности препарат сравнения "Кверцетин", что проявляется в более стабильном эффекте по всем функциональным показателям (табл. 1-5).

Сопоставление выраженности кардиопротекторных эффектов субстанции ЭК и ее лекарственной формы — таблеток позволяет сделать вывод об адекватности их технологии (табл. 1-5).

Изложенное является обоснованием для проведения дальнейших доклинических исследований с целью создания на основе ЭК препарата-антиоксиданта с кардиопротекторным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антоненко В.Д., Ципленкова В.Г., Вихерт А.Н., Панченко Л.Ф. //Бюл. эксп. биол. и мед. — 1990. — Т. 109, №5. — С. 446-449.
2. Барсель В.А., Щедрина В.С., Вахлеев В.Д. //Кардиология. — 1998. — Т. 38, № 5. — С. 18-20.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М., 1972. — 131 с.
4. Ганджа И.М. //Врачеб. дело. — 1991. — №5. — С. 3-8.

5. Горб Г.Д., Гугнин С.А., Жданюк Ю.И. К вопросу патогенетической профилактики ишемической болезни сердца антиоксидантами. Актуальные проблемы клинической кардиологии: Тез. докл. рег. конф. — Томск, 1990. — С. 59.
6. Горб Г.Д., Маковская Т.Е., Цыбульник З.И. и др. Применение антиоксидантов в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца в пожилом и старческом возрасте: Тез. и реф. докл. I съезда геронтологов и гериатров УССР, 4-6 окт. 1988 г. — Днепропетровск, 1988. — С. 57.
7. Горб Г.Д., Толмач Д.В., Гетманец Р.А. и др. Антиоксиданты в многофакторной профилактике ишемической болезни сердца: Тез. докл. обл. науч. конф. — Донецк, 1990. — С. 23-24.
8. Грудцин Г.В. //Кардиология. — 1991. — Т. 31, №4. — С. 94-100.
9. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях. — М.: Медицина, 1969. — С. 9.
10. Гугнин А.Г., Губергриц Е.А., Жданюк Ю.И. Применение антиоксидантов в комплексной патогенетической терапии ишемической болезни сердца: Тез. докл. I съезда кардиол. Казахстана. — Алма-Ата, 1991. — Т. 2. — С. 127.
11. Дашкевич В.Е., Мокрик Г.А., Ксаверчук Н.П. //Педиатр., акушер. и гинекол. — 1991. — №6. — С. 36-38.
12. Ерохина Л.Н., Коханова И.П. Эффективность рациональной терапии с использованием антиоксидантов у больных с впервые выявленным туберкулезом легких и хроническим алкоголизмом. Туберкулез. — К., 1991. — Вып. 23. — С. 60-63.
13. Жданюк Ю.И. Состояние перекисного окисления липидов у больных кардиомиопатиями и пути его коррекции антиоксидантами: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Х., 1992. — 24 с.
14. Жданюк Ю.И., Гугнин А.Г., Губергриц Е.А., Гугнин С.А. Состояние перекисного окисления липидов и перспективы применения антиоксидантов у больных кардиомиопатиями: Тез. докл. I съезда кардиол. Казахстана. — Алма-Ата, 1991. — Т. 2. — С. 58.
15. Ивахненко А.К., Бунятян Н.Д., Яковлева Л.В. Хроническая фуразолидоново-алкогольная кардиомиопатия в эксперименте: Мат. научно-практ. семинара по созданию новых лек. средств. — Х., 1999. — С. 98-105.
16. Коган А.Х., Кршов В.И., Соколова И.Я. //Терапевт. архив. — 1994. — Т. 66, № 4. — С. 32-36.
17. Лебедев С.П. Клиническая морфология алкогольной болезни: Дисс. ... д-ра. мед. наук. — М., 1985. — 380 с.
18. Малая Л.Т. Диагностика и лечение алкогольной кардиомиопатии. — Х.: Харьк. НИИ терапии, 1987. — 19 с.
19. Мурашко В.В., Струтынский А.В. Электрокардиография. — М.: Медицина, 1991. — 288 с.
20. Олесин А.И., Павлова Р.Н., Лобанов Н.А. //Терапевт. архив. — 1991. — Т. 63, № 4. — С. 82-86.
21. Пауков В.С., Угрюмов А.И. Медико-биологические проблемы алкоголизма. — М., 1988. — С. 92-97.
22. Пятницкая Н.И. Злоупотребление алкоголем и начальная стадия алкоголизма. — М., 1988. — С. 110-115.
23. Резников К.М., Леонова А.Н., Китаева Р.И. и др. //Бюл. эксп. биол. и мед. — 1935. — №5. — С. 532-534.
24. Рудык Б.И., Сабадышин Р.А. //Врачеб. дело. — 1992. — №4. — С. 25-28.
25. Рыболовлев Ю.П., Сидляров Д.П., Афонин Н.И. Токсикологические аспекты безопасности ГЛФ. — М., 1981. — С.9.
26. Сокрут В.Н., Яблучанский Н.И., Либман Т.Я., Жданюк Ю.И. Состояние перекисного окисления липидов крови при различных формах экспериментального инфаркта миокарда. Научно-технические проблемы современной терапии: Тез. докл. обл. научно-практ. конф., 27-29 дек. 1989 г. — Х., 1989. — С. 79-84.
27. Сумароков А.Б., Михайлов А.А. Клиническая электрокардиология. — М.: Медицина, 1975. — 224 с.
28. Сыркин А.Л., Барсель В.А., Аллилуев И.Г. //Клин. мед. — 1996. — Т. 74, №3. — С. 24-27.
29. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Хомутянская Н.И., Пшеничный И.Я. //Лікарська справа. — 1993. — №4. — С. 84-86.
30. Яковлева Л.В., Ивахненко А.К., Бунятян Н.Д. //Экспер. и клин. фармакология. — 1998. — Т. 61, №3. — С. 32-34.
31. Valenzuela A., Lagos C., Schmidt K., Videla L. //Biochem. Pharmacol. — 1985. — Vol. 34. — P. 2209-2212.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату "Піридо-
стигмину бромід" ("Местинон") виробництва
компанії "INC Pharmaceutical" (США)

Піридо-стигмину бромід (калімін, мести-
нон та ін.) — лікарський засіб, який вико-
ристовується для лікування міастенії та міа-
стенічного синдрому, атонічного запору, піс-
ляопераційної атонії кишок, порушення се-
човиділення в зв'язку з атонією сечового
міхура, для гальмування міорелаксації після
наркозу. Ці ефекти препарату пов'язані з
його непрямою холінергічною дією за раху-
нок пригнічення холінергези, підсилення
проведення у міоневральному синапсі вна-
слідок накопичення ацетилхоліну, а також
з підвищенням тону сечового міхура і
моторики шлунково-кишкового тракту.

Побічна дія піридо-стигмину броміду зу-
мовлена впливом на холінергічні системи і
характеризується гіперсаливацією, міозом,
нудотою, підсиленням перистальтики, діа-
реею, частим сечовиділенням, посмикуванням
м'язів і поступовим розвитком загальної
слабкості.

З травня 1989 року по квітень 1994 року
до відділу безпеки фармацевтичних пре-
паратів штаб-квартири компанії "INC Phar-
maceutical" у Коста-Меса (Каліфорнія, США)
надходила інформація про побічні дії пре-
парату "Местинон", що випускається цією
компанією за ліцензією фірми "F. Hoffman-
La Roche Ltd".

Наведені нижче матеріали були люб'яз-
но надані представництвом компанії "INC
Pharmaceutical" в Україні, оброблені та про-
аналізовані співробітниками Центру побіч-
ної дії ліків Фармакологічного комітету МОЗ
України.

**Ускладнення з боку шкіри і при-
датків.** Були зареєстровані 7 випадків по-
бічної дії у хворих віком 23-66 років при
застосуванні широкого діапазону доз пре-
парату (60-360 мг/добу). У трьох хворих
вони проявились висипанням: в одному з
цих випадків висипання з'явилися на фоні
вторинної інфекції внаслідок тривалого при-
йому стероїдів; у другому — уртикарне
висипання супроводжувалося появою на-
бряку Квінке. У двох випадках було заре-
єстроване випадіння волосся у одного хво-
рого випадіння волосся спостерігалось на
фоні екзантеми, підвищеного потовиділення,
зниження апетиту. Була відмічена також
поява мокнучої екземи після введення мес-
тинону в дозі 360 мг/добу та акне у жінки
23 років у результаті прийому цього пре-
парату в дозі 60 мг/добу.

**Порушення функції опорно-рухо-
вого апарату** спостерігались у 6 випадках
у хворих віком 21-83 роки внаслідок засто-
сування великого діапазону доз (30-
300 мг/добу), що характеризувались міал-
гією, судомними посмикуваннями м'язів, м'я-
зовою слабкістю, болями в суглобах. При-
вертає увагу випадок загальної генералізо-
ваної міалгії у жінки після прийому великої
дози местинону (1080 мг/добу).

**Порушення функції центральної і
периферійної нервової системи** описані

у чотирьох хворих віком 37-65 років при
призначенні местинону в дозі 120-160 мг/добу.
У двох випадках спостерігалась міастенія, в
третьому — у чоловіка 65 років після 5-
річного прийому препарату з'явилися неке-
ровані рухи нижніх кінцівок. Ще в одному
випадку, що закінчився смертю хворого в
результаті неконтрольованого прийому пре-
парату в невизначеній дозі, розвився судом-
ний стан з симптомами, які нагадували
епілептичний делірій.

**Зміни функцій вегетативності нер-
вової системи.** У 3-х жінок віком 20-85
років після прийому местинону в дозі 60-
120 мг/день розвинувся холінергічний син-
дром, який у одному із вказаних випадків
закінчився смертю хворої.

Порушення зорової функції спос-
терігались у 4-х жінок віком 35-64 років
(доза складала 60-90 мг/день) і були різно-
манітними за ступенем тяжкості та прояви-
ми: від посмикувань повік і зміни акомодаци
до відшаровування скловидного тіла і зни-
ження зорової функції в цілому.

**Порушення слуху та функції вес-
тибулярного апарату** фіксувались в од-
ному випадку у чоловіка 70 років і характе-
ризувались неприємними відчуттями в голо-
ві та шумом у вухах (доза местинону скла-
дала 120 мг/день).

**Зміни з боку інших органів від-
чуттів** були виявлені у 2-х хворих: чоловіка
62 років та жінки 34 років, які отримували
местинон у дозах 300 та 480 мг/день від-
повідно. Обидва пацієнти відчували неприєм-
ний смак у роті, а жінка ще скаржилась
на загальну слабкість.

Психічні розлади. Були зареєстро-
вані два випадки, в одному з яких у жінки
55 років після прийому местинону протягом
року в дозі 60 мг/день з'явилась забудува-
тість, а у чоловіка 43 років прийом пре-
парату призвів до розвитку психологічного
синдрому та депресивного стану, пов'язан-
них, як вважають клініцисти, що досліджу-
вали цей випадок, з появою церебральних
інфарктів (доза і тривалість лікування не
вказані).

Порушення функції травлення бу-
ли виявлені у 8 випадках і характеризува-
лись великою різноманітністю клінічних про-
явів: у 4-х хворих (трьох жінок і одного
чоловіка) ці прояви обмежувались діареєю;
одна хвора після одноразового прийому пре-
парату відчувала нудоту та позив до блю-
вання; ще у однієї жінки 33 років розвинув-
ся панкреатит (доза і тривалість лікування
не встановлені). Описаний також випадок
підвищення рівня печінкових ферментів у
чоловіка 50 років у результаті 5-тижневого
прийому препарату в досить значній дозі
(360 мг/добу).

Розлади серцево-судинної системи,
зареєстровані у хворих 45-57 років при
використанні местинону в дозах 240-
360 мг/добу, були досить поліморфними. В
одному з 3-х випадків спостерігали появу
нейроциркуляторної дистонії, яка супровод-
жувалась невиразною мовою, посмикуван-

ням м'язів, нудотою, у 2-х інших випадках —
синусовою та шлунковою тахікардією. Поя-
ва синусової тахікардії у хворого супровод-
жувалась загальною слабкістю, неспокоєм і
тремором.

**Порушення з боку органів дихан-
ня** у 3-х із 4-х випадків були досить сут-
тевними: у дівчинки-підлітка після призна-
чення местинону в дозі 900 мг/добу розви-
нулись холінергічний синдром, тахікардія,
пригнічення дихання; два інших випадки
застосування цього препарату у невизначе-
них дозах закінчилися смертю хворих. У
першому з них у жінки 79 років смерть
настала в результаті дисинії і антріовент-
рикулярної блокади, а в другому — на фоні
аспіраційної пневмонії виникли олігурія і
кома. Аналіз цього випадку утруднений тим,
що на стан хворої могли вплинути "Lagoxy" (1500 мг) та "Valium" (доза не визначена),
які вона прийняла. В останньому із згаданих
випадків у чоловіка 73 років під впливом
препарату виникло загострення супутньої
бронхолегеневої патології.

Зміни з боку системи крові були відмі-
чені в 2-х випадках: в одному з них у
чоловіка 68 років в результаті прийому
местинону в дозі 540 мг/добу виникла ане-
мія, а в другому — у жінки 81 року після
використання препарату в тій же дозі було
виявлене петехіальне висипання, що оцін-
валось як один з проявів зниження зсідання
крові.

**Порушення з боку сечовидільної
системи** були зареєстровані у 4-х хворих,
які в усіх випадках характеризувались за-
тримкою сечовиділення. В одному з них у
жінки після прийому местинону в дозі
360 мг/добу затримка сечовиділення чер-
гувалась з періодичним нетриманням сечі.
Смертю хворого 72 років у результаті гост-
рої ниркової недостатності, бронхопнев-
монії та серцевої декомпенсації закінчився
ще один випадок застосування цього пре-
парату.

Фатальні зміни. У жінки 21 року
внаслідок прийому местинону в дозі
120 мг/добу виник спонтанний викидень, а
у плоду були виявлені вроджені аномалії
ЦНС. Численні вади розвитку немовлят
були виявлені в результаті прийому цього
препарату ще у 2-х випадках. У одному
випадку жінка 27 років приймала препарат
у дозі 160 мг/добу перед і під час вагіт-
ності, в результаті чого у дитини були
виявлені затримка розвитку, хромосомні за-
хворювання, чотирипалість, артрогрипоз, гі-
потонія та пахова грижа; в другому випадку
вплив на плід співпав з першим триместром,
але дитина народилась здоровою.

Загальні розлади описані у 10 хворих
віком 25-88 років при лікуванні їх местино-
ном у дозах 60-600 мг/добу, серед яких:
загальна слабкість, запаморочення, нудота,
швидка втомлюваність, втрата ваги, сон-
ливість, зниження пам'яті, порушення мо-
ви, зменшення м'язової сили, поява м'язе-
вих контрактур, погіршення перебігу су-
путніх захворювань.



РЕФЕРАТИ

РЕФЕРАТЫ
ABSTRACTS

UDC 618.33:575.1

THE ROLE OF CONGENITAL AND HEREDITARY PATHOLOGY IN REPRODUCTIVE LOSSES

R.V.Bogatyreva

For study of the role of congenital and hereditary pathology in reproductive losses 11400 families of reproductive age and 1889 families having a child with congenital and hereditary pathology in Kharkov subpopulation were examined. Elaborated system of investigation and analysis of obtained clinical and genetical characteristics enable us to determine risk factors for gametal and embryonal genesis, to establish an exact nosologic diagnosis, to carry out an adequate preconceptional prophylaxis. Genetical approach to pre- and postnatal probands assessment gives an opportunity to increase the frequency of congenital malformations revealing during the antenatal period of ontogeny from 1,41% to 3,23%.

УДК 618.33:575.1

РОЛЬ ВРОЖДЕННОЙ И НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ В РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЯХ

Р.В.Богатырева

Для изучения роли врожденной и наследственной патологии в репродуктивных потерях в Харьковской субпопуляции проведено обследование 11400 семей репродуктивного возраста и 1889 семей, имевших ребенка с врожденной и наследственной патологией. Разработанная система обследования и анализ полученных клинико-генетических характеристик позволили определить факторы риска для гамето- и эмбриогенеза, установить точный нозологический диагноз, провести адекватную преконцепционную профилактику. Использование генетического подхода к пре- и постнатальной оценке пробандов в семьях с репродуктивными потерями позволяет повысить частоту выявления врожденных пороков развития в антенатальном периоде онтогенеза с 1,41% до 3,23%.

UDC 616.12-008.46-085-092

NEW HORIZONT IN PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE

L.T.Mala, O.M.Korzh

Problem of etiology and pathophysiology of endothelial disfunction, that is, according to contemporary views, of great importance in pathogenesis of chronic heart failure, is considered in the article. Characteristics of such endothelial vasoconstricting autacoids as endothelin-1 and angiotensine II and such vasorelaxing ones as endothelial factor of relaxation, prostacycline and endothelial factor of hyperpolarization are given in this article and their role in physiology, pathophysiology of cardiovascular system and pathogenetic mechanisms of the development of chronic heart failure is shown as well. This allows pharmacological correction of the activity of neurohumoral systems and endothelial disfunction, that includes application of angiotensine-converting ferment's inhibitors, hypolipidemic therapy, application of antioxidants, replacement therapy of estrogens, L-arginine and folic acid. Data of studies, dedicated to different approaches to improving of functional condition of endothelium and homeostasis of the vessel wall are also given in the article.

УДК 616.12-008.46-085-092

НОВІ ГОРИЗОНТИ У ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Л.Т.Мала, О.М.Корж

Розглянуті питання етіології та патофізіології ендотеліальної дисфункції, яка згідно з сучасними уявленнями має велике значення в патогенезі хронічної серцевої недостатності. Наведено характеристики ендотеліальних вазоконстрикторних (ендотелін-1, ангіотензин II) та вазорелаксуючих (ендотеліальний фактор релаксації, простациклін, ендотеліальний фактор гіперполяризації) аутокоідів, показана їх роль у фізіології та патофізіології серцево-судинної системи, патогенетичних механізмах розвитку хронічної серцевої недостатності. Це припускає фармакологічну корекцію активності нейрогуморальних систем і ендотеліальної дисфункції, яка включає використання інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, гіполіпідемічної терапії, антиоксидантів, замісної терапії естрогенами, L-аргініну, фолієвої кислоти. Наведені дані досліджень, присвячених різним підходам щодо покращення функціонального стану ендотелію та гомеостазу судинної стінки.

UDC 615.2.721.672

MEDICAL-BIOLOGICAL PROPERTIES OF COLLOID IRON

T.M.Shvets

The experimental results of the proof of author's working hypothesis about the multidirected biological activity of colloid iron connected with a wide spectrum of its physical and physical-chemical characteristics, shown simultaneously have been given. Variation with these characteristics and also protection of their surface against oxidation is possible during formation of particles of colloid iron. The received data about bactericidy of colloid iron, acceleration healing of purulent wounds in absence of antibiotics, suppression of malignant growth of cells, action on the biological active points of skin of a human body (instead of acupuncture), positive influence both by hipo- and hyperthireouse have been presented.

УДК 615.2.721.672

МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КОЛОЇДНОГО ЗАЛІЗА

Т.М.Швець

Викладені експериментальні результати, які підтверджують робочу гіпотезу автора стосовно багатонаправленої біологічної активності колоїдного заліза, зумовленої широким спектром його фізичних та фізико-хімічних характеристик. Варіювати цими характеристиками можна в процесі утворення частинок колоїдного заліза; можна також здійснювати захист їх поверхні від окислення. Наведені дані про бактерицидність колоїдного заліза, що проявляється у прискоренні загоєння гнійних ран без антибіотиків, пригніченні злорякисного росту клітин, дії на біологічно активні точки шкіри тіла людини, позитивному впливі як при гіпо-, так і при гіпертиреозі.

UDC 616.13-004.6-092:576.858:616-078

ROLE OF THE CHRONIC INFECTION IN ATHEROGENESIS

Yu.S.Rudyk

It's been established that such traditional cardiovascular risk factors as hypercholesterinaemia, hypertension, smoking and diabetes mellitus explain only 50% of development of coronary heart disease. Atherosclerosis displays all the features of a chronic inflammatory process. Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori and cytomegalovirus were recognized as a potential risk factors for coronary heart disease. The recent interest of association of Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori with the pathogenesis and progression of atherosclerotic disease is based on several lines of evidence — seroepidemiological studies of pathological specimen examinations, animal models and more recently trials of anti-chlamydial antibiotics.

УДК 616.13-004.6-092:576.858:616-078

РОЛЬ ХРОНІЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ В АТЕРОГЕНЕЗІ

Ю.С.Рудик

Підкреслено, що такі традиційні фактори ризику як гіперхолестеринемія, гіпертензія, куріння та цукровий діабет лише в 50% випадків пояснюють розвиток коронарної хвороби серця. При атеросклерозі спостерігаються усі ознаки хронічного запального процесу. Вважається, що Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori та цитомегаловірус можуть бути потенційними факторами ризику коронарної хвороби серця. Недавній інтерес асоціації Chlamydia pneumoniae та Helicobacter pylori з патогенезом та прогресуванням атеросклерозу зумовлений рядом доказів — сероепідеміологічними дослідженнями патологічних зразків, моделями на тваринах і недавнім вивченням антихламідійних антибіотиків.

UDC 616.36-009.7-08

NEW TECHNOLOGIES OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS' TREATMENT

O.Ya.Babak, V.A.Ignatov, A.V.Zhmuro

The contemporary approaches to the pharmacotherapy of chronic viral hepatitis' — wide spread diseases caused by hepatotropic viruses B, C, D are described. At present an individually oriented choice of differentiated treatment strategy is a basic and a very serious task for the physician, especially taking into account a limited number of effective drugs, as well as reliable clinical criteria for evaluation of their efficacy and safety. The authors overviewed mechanism of action, indications, contraindications and side-effects of interferons, retrovase inhibitors, essential phospholipids, described technologies of treatment of patients hardly responding to complex therapy including alpha-interferon and lamivudin. The author's results of observation and treatment of the "difficult" patients' population have been given. The proposed new technologies of treatment of patients with chronic viral hepatitis are viewed as one of variants of increasing of efficacy and safety of the patients resistant to usual methods of drug- and non-drug therapy.

УДК 616.36-009.7-08

НОВІ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

О.Я.Бабак, В.А.Ігнатів, А.В.Жмуро

Описані сучасні підходи до фармакотерапії хронічних вірусних гепатитів — широко розповсюджених захворювань, викликаних гепатотропними вірусами В, С, D. На сьогодні вибір тактики індивідуально орієнтованої, диференційованої терапії хронічного вірусного гепатиту є основним і досить складним завданням для лікаря, особливо з урахуванням обмеженості арсеналу використовуваних з цією метою лікарських засобів і відсутності надійних клінічних критеріїв оцінки їх ефективності. Докладно розглянуті механізм дії, показання, протипоказання, побічна дія інтерферонів, інгібіторів ретровертази, есенціальних фосфоліпідів. Описані технології лікування хворих, які погано піддаються комплексній терапії з використанням альфа-інтерферону, та наведені власні результати спостереження і лікування даної групи хворих. Запропоновані нові технології лікування хворих на хронічні вірусні гепатити як один з варіантів підвищення ефективності та безпеки лікування "проблемних" хворих, резистентних до звичайних методів медикаментозної і немедикаментозної терапії.

UDC 616.379-008.64:615.252.349

MODERN CONCEPTION OF ORAL PHARMACOTHERAPY OF DIABETES MELLITUS AND ITS VASCULAR COMPLICATIONS

V.V.Poltorack, N.I.Gorbenko

The main directions of diabetes mellitus and its vascular complications pharmacotherapy are presented in the review. The mechanism of action, therapeutic efficacy and possible side-effects of modern antidiabetic medicines are discussed. The need of alternative therapeutic strategies designed to block the basic pathogenic processes (non-enzymatic glucosilation, polyol pathway and oxidative stress) apart from tight glycaemic control for prevention and amelioration of diabetic angiopathies has been grounded. The prospects of succinate derivatives use in primary, secondary and tertiary prevention of diabetes mellitus have been given.

УДК 616.379-008.64:615.252.349

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В.В.Полторак, Н.И.Горбенко

В обзоре представлены литературные данные и результаты собственных исследований, касающиеся основных направлений пероральной фармакотерапии сахарного диабета и его сосудистых осложнений. Обсуждается механизм действия, терапевтическая эффективность и возможные побочные свойства современных антидиабетических препаратов. Подчеркивается необходимость использования помимо гликемического контроля альтернативной пероральной терапии, блокирующей главные патогенетические процессы (неферментативное гликозилирование, полиоловый путь и оксидативный стресс), для предупреждения и торможения развития диабетических ангиопатий. Обоснована перспективность использования производных янтарной кислоты с целью первичной, вторичной и третичной профилактики сахарного диабета.

UDC 616.33-002.44:616.33-002

REQUESTS TO MODERN ANTACIDS WHICH ARE STIPULATED BY THE PATHOGENESIS OF DIGESTIVE ORGANS DISEASES

I.G.Sapozhnikov, N.F.Maslova, S.B.Popov, L.V.Yakovleva

The analysis of the literature data concerning pathogenesis mechanisms of an upper part of digestive tract (duodenum and stomach ulcer disease, reflux-esophagitis of different genesis and antral gastritis reflux-associated) has been made. These mechanisms are stipulated by the aggressive properties of stomach and duodenal contents. It is shown, that these diseases are accompanied by reducing of the secretion of mucus and bicarbonates, prostaglandins' local synthesis (especially prostaglandin E₂), by increasing of the quantity of biliary acids and isolecitins, lesion of stomach and intestinal mobility. In the complex treatment of these diseases antacids may be used. Taking into account the pathogenesis of these diseases modern antacids must have whole complex of the pharmacodynamic properties, and namely: reduce peptids activity, normalize stomach acidity, adsorb pepsin and biliary acids, have protective action, possess covering and analgetic effect, intensify prostaglandins' synthesis and increase mucosal secretion.

УДК 616.33-002.44:616.33-002

ТРЕБОВАНИЯ К СОВРЕМЕННЫМ АНТАЦИДНЫМ СРЕДСТВАМ С УЧЕТОМ ПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

И.Г.Сапожников, Н.Ф.Маслова, С.Б.Попов, Л.В.Яковлева

Проведен анализ литературных данных по механизмам патогенеза заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка, рефлюкс-эзофагит различного генеза и антральный гастрит рефлюкс-ассоциированный), которые в основном реализуются за счет агрессивных свойств желудочного и дуоденального содержимого. Подчеркнуто, что эти заболевания сопровождаются снижением секреции слизи и бикарбонатов, понижением локального синтеза простагландинов (особенно простагландина E₂), увеличением количества желчных кислот и изолецитинов, нарушением моторики желудка и кишечника. При лечении вышеуказанных заболеваний могут применяться антациды. Исходя из патогенеза заболеваний, они должны обладать комплексом фармакодинамических свойств: снижать пептическую активность, нормализовать кислотность желудка, адсорбировать пепсин и желчные кислоты, оказывать протективное действие, обладать обволакивающим и обезболивающим эффектами, усиливать синтез простагландинов и увеличивать секрецию слизи.

UDC 615.15:037

CLINICAL PHARMACY IS THE PRIORITY TREND OF THE TRAINING OF MODERN PHARMACIST IN THE UKRAINE

V.P.Chernykh, I.A. Zupanets

The analysis of up-to-date state of the modernization of pharmaceutical education in compliance with the strategy of WHO has been presented. The main stages of clinical pharmacy development in the Ukraine, stages of a new trend of the pharmacist education, and namely clinical pharmacist in the Ukrainian Academy of Pharmacy (UAP) have been shown. Among one of the main priorities of the WHO strategy in development of pharmacy was named a problem of the conditions creation for maximum complete use of a potential of the pharmacist in the system of public health and reform of the pharmaceutical education. In compliance with this strategy the systematic training of the clinical pharmacist in the UAP is regularly carrying out. Clinical pharmacist is an expert with comprehensive scientific knowledges about an increasing quantity of modern medicinal preparations who simultaneously possesses the backgrounds of the therapeutical knowledges, that allows to achieve full mutual understanding with the physician by decision of the different aspects concerning pharmacological, pharmacokinetical, biopharmaceutical and other properties of the medicinal preparations. He is a binding link between pharmacy and medicine.

УДК 615.15:037

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАЦИЯ — ПРИОРИТЕТНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ПОДГОТОВКИ СОВРЕМЕННОГО ПРОВИЗОРА В УКРАИНЕ

В.П.Черных, И.А.Зупанец

Представлен анализ современного состояния модернизации фармацевтического образования в свете стратегии ВОЗ. Рассмотрены основные этапы развития клинической фармации в Украине, становления нового направления в образовании провизора — клинического провизора в Украинской фармацевтической академии. Одними из основных приоритетов стратегии ВОЗ в развитии фармации названы создание условий для максимально полноценного использования потенциала фармацевта в системе здравоохранения и реформа фармацевтического образования. В соответствии с этой стратегией в УкрФА постоянно проводится планомерная подготовка клинического провизора — специалиста со всесторонними научными знаниями о быстрорастущем арсенале современных лекарственных средств, одновременно владеющего основами терапевтических знаний, что позволяет достичь полного взаимопонимания с врачом при решении самых разнообразных вопросов, касающихся фармакологических, фармакокинетических, биофармацевтических и других свойств лекарственных препаратов. Клинический провизор является связующим звеном между фармацией и медициной.

UDC 615.014(07.07)**PROBLEMS OF THE DEVELOPMENT OF THE CLINICAL PHARMACY IN THE UKRAINE**

L.E.Zaruma, T.G.Kalinyuk

An the modern stage of the practical activity pharmacists must be currently under way of pharmaceutical guardianship of patients, that is grounded on the educational work with them. The main propositions are substantiated in this article which must have priority for the pharmacists with the purpose of successful carrying out of the effective and harmless pharmacotherapy.

УДК 615.014(07.07)**ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАЦИИ В УКРАИНЕ**

Л.Е.Зарума, Т.Г.Калынюк

На современном этапе практической деятельности провизоры должны осуществлять фармацевтическую опеку, которая основывается на просветительской работе с пациентом. Обоснованы главные задачи, которые должны быть решены в первую очередь провизорами и фармацевтами для успешного проведения эффективной и безопасной фармакотерапии.

UDC [615.1:681.518]001.89**THE INFORMATION ASPECTS OF THE PHARMACOECONOMICS**

B.L.Parnovsky, G.Yu.Yatskova, O.N.Zaliskaya, M.V.Slaby

Aspects of use of an information providing in accordance with market requirements and improvement of an organization-methodical activity have been shown. The optimization principles of an information providing of the physicians have been stated, which are bound up with disease's peculiarities, medicinal preparations, state of the patient, his purchasing capacity and financial security of hospitals, dispensaries etc. The most fruitful and perspective trends of the pharmacoeconomics and namely creation of the value models of the pharmacotherapy have been studied.

УДК [615.1:681.518]001.89**ИНФОРМАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ**

Б.Л.Парновский, Г.Ю.Яцкова, О.Н.Залиская, М.В.Слабый

Рассмотрены вопросы применения информационной службы к требованиям рынка и перестройки ее организационно-методической деятельности. Выработаны принципы оптимизации информационного обеспечения врачей, связанные с особенностями заболевания, лекарственного препарата, состоянием пациента, его покупательной способностью и финансовым обеспечением лечебно-профилактического заведения. Рассмотрены наиболее плодотворные направления фармакоэкономики, в частности создание стоимостных моделей фармакотерапии.

UDC 616-006.443:615.277.3

USE OF PREPARATION "LYPODOX" IN THE TREATMENT OF HODGKIN'S DISEASE

O.V.Ponomareva, L.P.Kindzelsky, G.I.Kulik

This publication elucidated the possibilities of using liposomal form of doxorubicini hydrochloridum — "Lypodox" produced by "Biolek" in the treatment of Hodgkin's disease. Comparative analysis of efficacy and side-effects of liposomal and free forms of doxorubicini hydrochloridum demonstrated, that the clinical efficacy of lypodox (the liposomal form of doxorubicini hydrochloridum) surpassed the free form of doxorubicini hydrochloridum in the cases of resistant and aggressive Hodgkin's disease like that the relapses of Hodgkin's disease in the area of pronounced post-irradiation fibrosis. Side-effects arised consequently of using lypodox don't menacing for health and life of the patients and don't obstruct it's application for the clinical practice.

УДК 616-006.443:615.277.3

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА "ЛИПОДОКС" В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗОМ

О.В.Пономарева, Л.П.Киндзельский, Г.И.Кулик

Отражены возможности применения липосомальной формы доксорубина гидрохлорида — препарата "Липодокс" производства фирмы "Биолек" в лечении лимфогранулематоза. Проведен сравнительный анализ эффективности и побочных эффектов липосомальной и свободной форм доксорубина гидрохлорида. Доказано, что по клинической эффективности препарат "Липодокс" — доксорубин гидрохлорид в липосомальной форме превосходит доксорубин гидрохлорид в свободной форме в случаях резистентных и агрессивных форм лимфогранулематоза и истинных рецидивов болезни Ходжкина, развившихся в зоне выраженных фиброзных изменений. Побочные эффекты, возникающие вследствие применения липодокса, не вызывают угрозы для жизни и здоровья больных и не являются препятствием для применения препарата в клинической практике.

UDC 116.153.96-074:615.277.3

THYOLDEPENDENT MECHANISMS OF SELECTIVE CONNECTION AND INTERNAL ACTIVITY OF INTERACTION REACTION OF PROTEINS OF BLOOD SERUM WITH CYTOSTATICS AND METHODS OF THEIR EVALUATION

V.I.Kresyun, V.V.Kostyushov, O.L.Timchishin, L.A.Kostyushova, V.V.Morozkin, V.V.Godovan

The article is devoted to the analysis of thioldependent mechanisms of a response of selective connection of proteins of blood serum with cytostatics. It has been established that in oncology patients in reactionary mixes of blood serum with cytostatics in vitro the phenomenon of appearance of free non-proteins SH-groups was found. This effect evidences about presence of transformed proteins in blood serum of oncologic patients, which aquire a property to enter into the reaction of selective interaction with cytostatics and exhibit thus internal activity. Besides it has been installed, that general unspecific thioldependent mechanism of internal activity of interaction reaction of proteins of blood serum with cytostatics realizes at the expense of oxidation of proteins SH- and SS-groups and of violation of their ratio, that results in shift of proteins of SH/SS RED/OX-potential in reactionary mixes on the way of oxidized forms.

УДК 116.153.96-074:615.277.3

ТИОЛЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ СЕЛЕКТИВНОГО СВЯЗЫВАНИЯ И ВНУТРЕННЕЙ АКТИВНОСТИ РЕАКЦИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ С ЦИТОСТАТИКАМИ И МЕТОДЫ ИХ ОЦЕНКИ

В.И.Кресюн, В.В.Костюшов, О.Л.Тимчишин, Л.А.Костюшова, В.В.Морозкин, В.В.Годован

Работа посвящена анализу тиолзависимых механизмов реакции селективного связывания белков сыворотки крови с цитостатиками. Установлено, что у онкологических больных в реакционных смесях сыворотки крови с цитостатиками in vitro обнаружен феномен появления свободных небелковых SH-групп. Это свидетельствует о наличии в сыворотке крови онкологических больных трансформированных белков, которые приобретают свойство вступать в реакцию селективного взаимодействия с цитостатиками и проявляют при этом внутреннюю активность. Установлено, что общий неспецифический тиолзависимый механизм внутренней активности реакции взаимодействия белков сыворотки крови с цитостатиками реализуется за счет окисления белковых SH- и SS-групп и нарушения их соотношения, что приводит к сдвигу белкового SH/SS RED/OX-потенциала в реакционных смесях в сторону окисленных форм.

UDC 616.33.6:616-089.5.829

THE INFLUENCE OF FLUORURACIL AND LONG-TERM EPIDURAL ANESTHESIA ON THE PANCREATIC BLOOD SUPPLY IN THE PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Yu.A.Vinnik, M.A.Georgiyants, A.N.Kalantay, Kunle Efunnuga

An influence of different variants of correction therapy on the dynamics of pancreatic blood supply in patients with gastric cancer has been studied. The characteristic of results of strong reopancreographia and central hemodynamics in 39 patients with gastric cancer has been analysed in the early post-operative period during first seven days. Research of pancreatic blood supply has been carried out with the help of the reograph RG4-02 and electrodes that fixed direct to the capsule of the pancreas. Patients were divided into the three groups in dependence on the variants of the medicamental correction therapy of an acute post-operative pancreatitis: with the help only of fluoruracil, long-term combined epidural anesthesia with lidocain and klofelin in combination with fluoruracil in comparison with standard therapy in the early post-operative period. It's been proved that the use of combined epidural anesthesia with lidocain and klofelin in combination with fluoruracil decreases ischemia of pancreas at the second-fifth post-operative days. Reliable improvement of microcirculation in pancreas has been marked.

UDC 616.127-005.8-08-036+615.225.2

COMPARATIVE EVALUATION OF PROLONGED FORMS OF CALCIUM ANTAGONISTS EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC MYOCARDIUM ISCHEMIA

A.N.Shelest

The article deals with the results of investigations of some indices of prolonged forms of calcium antagonists effect (isoptine-retard and corinfare-retard) in comparison with isosorbide-dinitrate in 42 patients men with stable angina pectoris with the signs of "silent" myocardium ischemia according to the loading tests and Kholterov ECG monitoring. It has been revealed that both calcium antagonists of prolonged action reduced trustworthy middle index of the general duration of spontaneously arising episodes of "silent" ischemia and average indexes of maximal segment ST oscillations during 24 hours of ECG monitoring. The duration of ischemia induced by loading has been trustworthy reduced with the help of isoptine-120 only. Isoptine-120 has more reliable and powerful action in comparison with the control group and in comparison with corinfare-retard. It's been shown that the monotherapy with isoptine-120 arresting and preventing episodes of asymptomatic myocardium ischemia is possible. Corinfare decreased efficaciously quantity and duration of episodes of asymptomatic myocardium ischemia at the evening time and its common quantity as well as increased period of continuation of physical loading. Both prolonged calcium antagonists intensified synthesis of prostacycline and PGE₂ and decreased PGF₂α and TxB₂ that changed favourable the state of vascular tonus and clinical symptomatic.

УДК 616.33.6:616-089.5.829

ВЛИЯНИЕ ФТОРУРАЦИЛА И ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ НА ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ КРОВОТОК У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Ю.А.Винник, М.А.Георгиянц, А.Н.Калантай, Кунле Эфуннуга

Изучено влияние различных вариантов корригирующей терапии на динамику панкреатического кровотока у больных раком желудка. Проанализированы результаты прямой реопанкреатографии и центральной гемодинамики у 39 больных раком желудка в раннем послеоперационном периоде на протяжении 7 суток. Исследование панкреатического кровотока выполняли с помощью реографа РГ4-02 и электродов, фиксируемых непосредственно к капсуле поджелудочной железы (ПЖ). Больные были разделены на группы в зависимости от вариантов медикаментозной корригирующей терапии острого послеоперационного панкреатита: только фторурацила, пролонгированной комбинированной эпидуральной анестезии лидокаином и клофелином в комбинации с фторурацилом в сравнении со стандартной терапией в раннем послеоперационном периоде. Доказано, что использование эпидуральной комбинированной анестезии лидокаином и клофелином в комбинации с фторурацилом приводит к уменьшению ишемии ПЖ на вторые-пятые послеоперационные сутки. Отмечено достоверное улучшение микроциркуляции ПЖ.

УДК 616.127-005.8-08-036+615.225.2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ У БОЛЬНЫХ С АСИМПТОМНОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА

А.Н.Шелест

Приведены результаты анализа некоторых показателей эффективности действия длительнодействующих антагонистов кальция (изоптин-ретард и коринфар-ретард) в сравнении с изосорбидом-динитратом у 42 мужчин, больных стабильной стенокардией с признаками асимптомной ишемии миокарда по данным нагрузочных проб, Холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) и др. Выявлено, что оба антагониста кальция пролонгированного действия достоверно снижали среднюю величину общей продолжительности спонтанно возникающих эпизодов "немой" ишемии и средних величин максимальных колебаний сегмента ST при 24-часовом мониторировании ЭКГ. Изоптин-120 в отличие от коринфара и контрольной группы действовал мощнее и надежнее: длительность с ишемии, индуцированной нагрузкой, достоверно снижалась лишь при его назначении. Показана возможность монотерапии изоптином-120, снимающим и предотвращающим эпизоды асимптомной ишемии миокарда. Коринфар эффективно уменьшал число и продолжительность эпизодов асимптомной ишемии в вечернее время и их суммарное количество, а также увеличивал время выполнения физической нагрузки. Оба пролонгированных антагониста кальция усиливали синтез простагличлина и PGE₂, а также уменьшали PGF₂α и TxB₂, что благоприятно изменяло сосудистый тонус и клиническую симптоматику.

UDC 616.12-008.313.2-005

CONTEMPORARY APPROACHES TO THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

N.I.Yabluchansky, A.V.Bilchenko, E.P.Kamenskaya

Significance of the treatment of hypertension for decrease of risk of cardiovascular morbidity and mortality has been confirmed. In patients with high-normal blood pressure or first stage of arterial hypertension without or with 1 risk factor (excluding diabetes) and without target organs damage therapy should be begun with life-style modification. In patients with severe hypertension or with more than one risk factor or uneffectiveness of life-style modification pharmacological therapy should be directed on decrease of blood pressure or reduction of cardiovascular morbidity and mortality: number of insults, infarctions, congestive heart failure and arrhythmias. Successful hypotensive therapy also prevents development of nephrosclerosis and progression of hypertension. It's been proved that the choice of the most appropriate first-line agents for certain patient as diuretic, β -blocker, calcium antagonist or ACE inhibitor is very important. A special importance has been attached to use of combined preparations. Since influence of hypotensive preparations on patients' mortality may be estimated according to oblique indexes, effect on HRV indexes is an important factor of expediency of administration either hypotensive preparation or its combination.

УДК 616.12-008.313.2-005

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Н.И.Яблучанский, А.В.Бильченко, Э.П.Каменская

Подчеркнута роль лечения артериальной гипертензии для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Пациентам с высоким нормальным артериальным давлением или I-ой стадией артериальной гипертензии без факторов риска или имеющих один фактор риска (исключая сахарный диабет) и не имеющих признаков повреждения органов-мишеней терапию следует начинать с изменения стиля жизни. Больным с тяжелой гипертензией или с более чем одним фактором риска, а также при неэффективности изменения стиля жизни следует проводить направленную на снижение артериального давления и уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности терапию количества инсультов, инфарктов, развитие застойной сердечной недостаточности, аритмий. Успешная гипотензивная терапия предотвращает развитие нефросклероза и прогрессирование гипертензии. Доказана важность выбора наиболее подходящего для данного пациента препарата первой линии: диуретика, β -блокатора, антагониста кальция или ингибитора АПФ. Особое внимание уделено применению комбинированных препаратов. Поскольку влияние гипотензивных препаратов на смертность у больных может оцениваться только по косвенным показателям, важным фактором, определяющим целесообразность назначения того или иного гипотензивного препарата или их комбинации, является воздействие на показатели ВСР.

UDC 616.12-008.46-085.22

POTENTIAL BENEFITS OF β -BLOCKADE IN HEART FAILURE

L.B.Balkova

Though therapy of chronic heart failure during last 10 years was markedly changed but mortality stays too high now. Many new therapeutic regimes are investigated including β -blockers. The present review shows that the β -blockers have positive action on the heart by an influence on myocardium through neuroendocrine and haemodynamic effects. These effects of the β -blockers in heart failure are characterized on the basis of the data of clinical investigations.

УДК 616.12-008.46-085.22

ПОТЕНЦІАЛЬНО КОРИСНІ ЕФЕКТИ β -БЛОКАДИ ПРИ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Л.Б.Балкова

Підкреслено, що хоча медикаментозне лікування хронічної серцевої недостатності за станом десятиріччя значно змінилося, однак смертність залишається надто високою. Досліджено багато нових терапевтичних режимів, серед яких розглянуті і бета-блокатори. Показано, що бета-блокада чинить позитивну дію на серце шляхом впливу на міокард через нейроендокринні та гемодинамічні ефекти. На основі даних клінічних досліджень зроблена характеристика ефектів бета-блокаторів при серцевій недостатності.

UDC 615.22:616-005.4

THE EFFECT OF EDNIT AND ANDEKALIN ON CEREBRAL BLOOD SUPPLY, DIASTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE AND KININ BLOOD SYSTEM IN JOINT AND SEPARATE ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH CEREBROISCHEMIC FORM OF ARTERIAL HYPERTENSION

I.L.Kechin

The separate and joint administration once a day of ednit and andekalin has been studied. The received data show that the administration of kallikrein-inactive drug on the background of the ednit ACE inhibitors use is grounded, because the activity of kinin's formation increases due to the activation of kallikrein and the content of free kinins increase as result of the inhibition of ACE activity. It's been shown that the joint administration of ednit and andekalin leads to the more expressed hypotension, normalization of diastolic function of the left ventricle, effective normalization of cerebral blood circulation in patients with cerebro-ischemic form of arterial hypertension in comparison to separate administration.

UDC 615.065:615.22

TOLERANCE TO NITRATES: SOLUTION OF THE PROBLEM?

O.P.Viktorov, L.G.Voronkov

The concept of tolerance to medicinal preparation and its definition have been given. The tolerance to nitrates and motivation of its development are considered in detail in this article. It is noted, that both the traditional conceptions of tolerance's development to organic nitrates and the newest views of them are connected with the neurogumoral activation in particular with hyperproduction of angiotensine II. The data about clinical study of tolerance to nitrates in patients with infarction and non-stable stenocardia have been adduced. It is proved, that the best way to avoid tolerance is use of nitrates with 10-12 hours interval or change of nitrate preparation with molsidomin which has an influence on the other receptors. It is emphasized that the necessary condition for realization of pharmaco-preventive arrangements is the constant control of efficiency and safety of the antianginal preparations during their long-term application.

УДК 615.22:616-005.4

ВПЛИВ ЕДНІТУ ТА АНДЕКАЛІНУ НА МОЗКОВИЙ КРОВОТОК, ДІАСТОЛІЧНУ ФУНКЦІЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА КІНІНОВУ СИСТЕМУ КРОВІ ПРИ ЇХ РОЗДІЛЬНОМУ ТА СУМІСНОМУ ЗАСТОСУВАННІ У ХВОРИХ НА ЦЕРЕБРОІШЕМІЧНУ ФОРМУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТОНІЇ

І.Л.Кечин

Вивчене роздільне та сумісне застосування андекаліну та едніту. Отримані дані дали змогу зробити висновок, що призначення калікреїнактивного препарату на фоні інгібітора ангіотензинконвертуючого ферменту едніту обгрунтоване завдяки збільшенню активності кініноутворення за рахунок значної активації калікреїну, а також підвищення вмісту вільних кінінів в результаті інгібування активності ангіотензинконвертуючого ферменту. Встановлено, що сумісне призначення едніту та андекаліну, на відміну від їх роздільного застосування, приводить до більш вираженої гіпотензивної реакції, яка супроводжується нормалізацією діастолічної функції лівого шлуночка та ефективною нормалізацією церебрального кровотоку у хворих на цереб्रोішемічну форму артеріальної гіпертензії.

УДК 615.065:615.22

ТОЛЕРАНТНОСТЬ К НИТРАТАМ: РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ?

О.П.Викторов, Л.Г.Воронков

Проанализировано понятие толерантности к лекарственному препарату, дано ее определение. Детально рассмотрена толерантность к нитратам и причины ее развития, а также традиционные концепции ее развития в отношении органических нитратов и новейшие представления, связанные с нейрогуморальной активностью, в частности с гиперпродукцией ангиотензина II. Приведены данные клинического изучения толерантности к нитратам у больных с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. Доказано, что наилучшим способом предотвращения толерантности остается применение нитратов с перерывом (до 10-12 часов) или замена препарата нитрата молсидомин, который влияет на другие рецепторы. Отмечено, что обязательным условием при проведении фармако-профилактических мероприятий является постоянный контроль за эффективностью и безопасностью антиангинальных средств при их длительном применении.

UDC 616.24-002:547:586.2.001.6

A NEW MEDICINAL PREPARATION "TEKOM"

Yu.I.Feshchenko, V.K.Gavrisyuk, A.I.Yachnik, N.A.Morozova, S.I.Leshchenko, Ya.O.Dzyublyk

A new medicine "Tekom" containing 45% of omega-3 polyunsaturated fatty acids has been developed at the Institute of phthisiology and pulmonology named after F.G.Yanovskiy of the Academy of Medical Sciences of the Ukraine. The preparation is produced by joint-stock company "Kiev vitamin factory" in form of gelatin capsules with 0,5 g of substance. It's been estimated in the experimental and clinical trials that Tekom possesses hypolipidemic activity, based upon activation of bile acids synthesis and secretion, and cholesterol excretion with bile. Tekom also has anti-aggregatory and anti-inflammatory activity, which can be explained by its antagonism to arachidonic acid. The application of capsules leads to suppression of production of arachidonic acid metabolites — inducers of inflammation and platelet aggregation. Tekom possesses immunomodulative properties (T-cells and macrophages stimulation), but further study confirms this effect as essential.

УДК 616.24-002:547:586.2.001.6

НОВИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ "ТЕКОМ"

Ю.І.Фещенко, В.К.Гаврисюк, А.І.Ячник, Н.А.Морозова, С.І.Лещенко, Я.О.Дзюблик

Розроблений новий лікарський препарат "Теком", основу котрого (45%) складають омега-3 поліненасичені жирні кислоти. Препарат виробляється АТ "Київський вітамінний завод" у вигляді желатинових капсул по 0,5 г субстанції. В експериментальних і клінічних дослідженнях встановлена гіполіпідемічна дія препарату, механізм якої пов'язаний з активацією синтезу і збільшенням секреції жовчних кислот, виведенням холестерину з жовччю. Теком проявляє антиагрегантні та протизапальні властивості, що пояснюється його конкурентними взаємовідносинами з арахідоною кислотою. Застосування препарату супроводжується зменшенням продукції метаболітів арахідонової кислоти — збудників запалення та агрегації тромбоцитів. Встановлена наявність у текому імуномодуючих властивостей (стимуляція Т-клітинної і макрофагальної ланок імунітету), механізм яких вимагає подальшого вивчення.

UDC 615.454.2

EXPERIENCE OF CLINICAL APPLICATION OF A NEW DOMESTIC PREPARATION "EKONAZOL-LK" IN GYNAECOLOGY

O.V.Grishchenko, N.V.Bezdetko

The frequency of genital candidosis in women of the reproductive age changes from 3 up to 10 % and makes rather actual the problem of their treatment. Material of clinical study of a new domestic antimycotic preparation "Ekonazol-LK" (candle vaginalis), which is produced in joint-stock company "Lekchim-Kharkov" at 50 patients with candidosis vulvovaginitis has been generalized. It's been convincingly shown that the preparation "Ekonazol-LK" has an expressed antimycotic influence, is well tolerant for the patients. The clinical efficiency of preparation in condition of three-days monotherapy has made 63%. On the clinical efficiency and tolerance the domestic preparation is comparable with foreign analog "Gino-pevaril", but is cheaper than the last. The results of researches allow to recommend the preparation "Ekonazol-LK" for broad application in gynaecology.

УДК 615.454.2

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА "ЭКОНАЗОЛ-ЛХ" В ГИНЕКОЛОГИИ

О.В.Грищенко, Н.В.Бездетко

Частота генитального кандидоза у женщин репродуктивного возраста колеблется в пределах от 3 до 10%, что делает весьма актуальной проблему их лечения. В работе обобщен материал по клиническому изучению нового отечественного антимикозного препарата "Эконазол-ЛХ" (свечи вагинальные), производства АО "Лекхим-Харьков" у 50 больных с кандидозным вульвовагинитом. Убедительно показано, что препарат "Эконазол-ЛХ" обладает выраженным антимикозным действием, хорошо переносится больными. Клиническая эффективность препарата при трехдневной монотерапии составила 63,4%. По клинической эффективности и переносимости отечественный препарат сопоставим с зарубежным аналогом "Гино-певарил", но существенно дешевле последнего. Результаты исследований позволяют рекомендовать препарат "Эконазол-ЛХ" к широкому применению в гинекологии.

UDC 616.147.17-007.64-08

USING OF THE PREPARATIONS "POSTERIZAN" AND "POSTERIZAN FORTE" IN THE TREATMENT OF HEMORRHOID AND ITS COMPLICATIONS

Yu.S.Loizinsky

Use of the non-toxic lypopolysaccharides which are extracted from *Escherichia coli* in the treatment of the anal disorders is pathogenetic stipulated. Preparations "Posterizan" and "Posterizan Forte" provide good clinical effect in the treatment of an acute and chronic hemorrhoid, itch and healing of the post-operative wounds including Crohn's disease. They induce no side-effects and have local action. Two different variants and forms of posterizan give possibility for special use of them in different clinical situations.

УДК 616.147.17-007.64-08

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ "ПОСТЕРИЗАН" И "ПОСТЕРИЗАН ФОРТЕ" В ЛЕЧЕНИИ ГЕМОРОЯ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Ю.С.Лозинский

Использование липополисахаридов, выделенных из кишечной палочки и лишенных токсических свойств, в лечении заболеваний анального канала является патогенетически обусловленным. Подчеркнуто, что препараты "Постеризан" и "Постеризан форте" обладают хорошим клиническим эффектом при лечении острого и хронического геморроя, анального зуда и способствуют заживлению послеоперационных ран, в том числе при болезни Крона. Доказано, что препараты не дают побочных эффектов, действуют локально. Два разных варианта и формы препарата дают возможность специалисту использовать их в разных клинических ситуациях.

UDC 615.225.2:616.831-005-02:616.001.28

EFFECTIVITY OF KAVINTON IN THE TREATMENT OF CEREBROVASCULAR LESIONS IN THE PERSONS SUFFERED FROM IONIC INFLUENCE OF RADIATION AFTER THE ACCIDENT AT THE CHERNOBYL NUCLEAR POWER PLANT

P.V.Voloshin, T.S.Mishchenko, A.V.Zaychenko, T.V.Kryzhenko, T.P.Boyko, I.T.Slyusarenko

Data of our own researches of the clinico-biochemical effectivity and pharmacological mechanism of kavinton action have been given, that are results of an examination of 52 patients with encephalopathia caused by ionic influence of radiation. It has been proved that kavinton has both vasoactive effect and anti-aggregant and antioxidant action. Use of kavinton is effectively in the treatment of patients with encephalopathies caused by ionic influence of radiation. It's been determined that the main exhibitions of the nervous system pathology in the persons suffered from an action of ionizing influence as result of the accident at the Chernobyl nuclear power plant (1986) are cerebrovascular lesions which cause high morbidity and invalidization of such patients. Kavinton use for the treatment of cerebrovascular lesions is one of the insufficiently studied aspects, that gave occasion for this investigation.

УДК 615.225.2:616.831-005-02:616.001.28

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАВИНТОНА В ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ

П.В.Волошин, Т.С.Мищенко, А.В.Зайченко, Т.В.Крыженко, Т.П.Бойко, И.Т.Слюсаренко

Приведены данные собственных исследований клинико-биохимической эффективности и фармакологического механизма действия кавинтона на основании результатов обследования 52 больных с энцефалопатией, обусловленной ионизирующим излучением. Проведенные исследования показывают, что кавинтон кроме вазоактивного эффекта имеет антиагрегантное и антиоксидантное действие. Применение кавинтона эффективно при лечении энцефалопатий, обусловленных ионизирующим излучением. Установлено, что основными проявлениями патологии нервной системы у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в результате аварии на Чернобыльской атомной станции (1986 г), являются цереброваскулярные нарушения, которые приводят к высокой заболеваемости и инвалидизации лиц данного профиля. Использование кавинтона при лечении цереброваскулярных нарушений у них является одним из недостаточно изученных аспектов, что послужило поводом для проведения данного исследования.

UDC 616.98:578.825.12-085-0532

GENETIC ENGINEERING ALPHA-2-RECOMBINANT INTERFERON (LAFERON) IN THE COMPLEX TREATMENT OF CYTOMEGALOVIRAL INFECTION

L.A.Khodak, L.A.Panchenko, I.I.Kirichenko

Therapeutical effectiveness of laferon use in cytomegaloviral infection (CMVI) according to clinical and immunological data was manifested by decrease of fever, more rapid normalization of defaecation and indexes of homeostasis. In the period of investigations the expediency of an application of preparation in cases of lesions of gastrointestinal tract and mononucleos like syndrom of CMV etiology was confirmed. Complex treatment of the patients with CMVI with application of laferon had an influence mainly on the cellular link of immunity increasing the number of T-helpers. The therapeutical effect received during application of laferon allows to recommend it as one of the preparations of etiopathogenetic therapy of CMVI in children. The results of these investigations allowed to determine the factors that have an influence on the effectiveness of laferonotherapy.

УДК 616.98: 578.825.12-085-0532

ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЙ АЛЬФА-2-РЕКОМБИНАНТНЫЙ ИНТЕРФЕРОН (ЛАФЕРОН) В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Л.А.Ходак, Л.А.Панченко, И.И.Кириченко

Доказана терапевтическая эффективность применения лаферона при цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) по клинико-иммунологическим данным, что проявлялось в уменьшении продолжительности лихорадки, более быстрой нормализации стула и показателей гомеостаза. В процессе исследований была подтверждена целесообразность использования препарата при поражении желудочно-кишечного тракта и мононуклеозоподобном синдроме цитомегаловирусной этиологии. Комплексное лечение больных с ЦМВИ с применением лаферона преимущественно влияло на клеточное звено иммунитета, при этом повышалось число Т-хелперов. Полученный лечебный эффект при применении лаферона позволяет рекомендовать его как один из препаратов этиопатогенетической терапии ЦМВИ у детей. Результаты исследований позволили выделить факторы, влияющие на эффективность лаферонотерапии.

UDC 615.262.1:615.454.124:616-001.4:577.161

LIPOVIT IS A NEW HOME OINTMENT WITH ANTI-INFLAMMATORY AND WOUND-HEALING ACTIVITY

I.I.Mavrov, Ya.F.Kutasevich, I.A.Oleynik, A.I.Tikhonov, A.M.Kotenko, N.V.Zhivora, O.V.Tkachova

Materials about clinical study of the ointment "Lipovit" that is worked out on the department of the chemist's shop technology of the medicines of the Ukrainian Academy of Pharmacy have been presented. Results of the clinical trials have been shown that the ointment "Lipovit" possesses marked anti-inflammatory, wound-healing properties, stimulates reparation processes in wound, increasing its granulation and epitelization preferably in the second phase. The wounds with different etiology, trophical ulcers, dermatosis with erosions and ulcer formation are the cause for administration of the ointment "Lipovit". Clinical trials were carried out in the Ukrainian scientific research institut of dermatology and venerology.

УДК 615.262.1:615.454.124:616-001.4:577.161

ЛИПОВИТ — НОВАЯ ОТЕЧЕСТВЕННАЯ МАЗЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

И.И.Мавров, Я.Ф.Кутасевич, И.А.Олейник, А.И.Тихонов, А.М.Котенко, Н.В.Живора, О.В.Ткачова

Представлены материалы клинического изучения мази "Липовит", разработанной на кафедре аптечной технологии лекарств Украинской фармацевтической академии. Клинические испытания были проведены в Украинском НИИ дерматологии и венерологии. Результаты клинических испытаний показали, что мазь "Липовит" обладает выраженными противовоспалительными, ранозаживляющими свойствами, стимулирует репаративные процессы в ране, ускоряя ее грануляцию и эпителизацию, преимущественно во второй фазе раневого процесса. Показаниями к назначению мази "Липовит" являются раны различной этиологии; трофические язвы; дерматозы, сопровождающиеся эрозированием или изъязвлением.

UDC 616.24-002.5-085.281.015.2

ABOUT CONTROL CLINICAL RESEARCH OF FLURENIZID

E.A.Tkach, L.M.Litvin, L.I.Petrukh, N.R.Grechukha

Flurenizid is an original home antimicrobial preparation of fluorens class. Control clinical trials of tablets 0,15 g and capsules of fluorenizid 0,3 g as anti-tuberculous preparation were carried out on 101 patients with primary found tuberculosis of lungs. Preparation was administrated with due regard for 10 mg/kg of patient's mass. Cursus of the treatment was 1, 3, 5 months. It's been established that flurenizid guarantees a marked clinical effect; it does not any side-effects. Preparation is a high effective tuberculostatic.

УДК 616.24-002.5-085.281.015.2

О КОНТРОЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ ФЛЮРЕНИЗИДА

Е.А.Ткач, Л.М.Литвин, Л.И.Петрух, Н.Р.Гречуха

Флуренизид представляет собой оригинальное отечественное противомикробное средство из класса флуоренов. Контрольные клинические испытания таблеток по 0,15 г и капсул флуренизида по 0,3 г как противотуберкулезного средства проведены у 101 больного с впервые выявленным туберкулезом легких. Препарат назначался в расчете 10 мг/кг массы тела больного. Курс лечения составлял 1, 3, 5 мес. В комплексной терапии флуренизид обеспечивает выраженный клинический эффект, хорошо переносится больными, не дает токсико-аллергических реакций. Препарат относится к высокоактивным туберкулостатикам.

UDC 615.361.453.014.413

THE CRYOPRESERVATION OF ADRENOCORTICAL TISSUE AND ITS USAGE IN THE CLINIC

T.P.Bondarenko, Ye.I.Legach

Xenotransplantation of cellular culture of adrenocortical tissue during treatment of hormone depended pathologies is limited by the absence of the material stocks. Low temperatures and cryoprotectors influence on the adrenocortical tissue of newborn and adult pigs has been studied. It's been established that low temperature effect though causes modification of some biochemical data at the adenilatcyclase-cAMP system level, but functions of synthesis and hormone secretion stay in cryopreserved culture of adrenal cells at a quite high level (85%). A month later after xenotransplantation of the cryopreserved cells culture of adrenocortical tissue with abolition of hormonotherapy the cortisol level in blood of patients increased (2-2,5 times), blood arterial pressure became more constant and reparation processes were more active, the asthmatic attacks were observed rarely, general patients' state became better. It's been proved that the creation of adrenocortical tissue bank gives wide possibilities for the treatment of patients with secondary adrenal insufficiency.

УДК 615.361.453.014.413

КРІОКОНСЕРВУВАННЯ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЇ ТКАНИНИ ТА ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ В КЛІНІЦІ

Т.П.Бондаренко, Є.І.Легач

Ксенотрансплантація культури клітин аденокортикальної тканини при лікуванні гормонозалежних патологій обмежена відсутністю запасів даного матеріалу. Досліджений вплив низьких температур та кріопротекторів на аденокортикальну тканину новонароджених та дорослих свиней. Встановлено, що низькотемпературний вплив хоча і призводить до змін показників на рівні системи аденілатциклаза-цАМФ, але у кріоконсервованій культурі клітин наднирникових залоз зберігаються функції синтезу та секреції гормонів на достатньо високому рівні (85%). Через місяць після ксенотрансплантації кріоконсервованій культурі клітин аденокортикальної тканини рівень кортизолу в крові хворих підвищувався в 2-2,5 рази на фоні відміни гормонотерапії, стабілізувалися цифри артеріального тиску, активізувалися репараційні процеси, зменшилась частота нападів бронхіальної астми, спостерігалось значне поліпшення загального стану. Підкреслено, що створення банку аденокортикальної тканини розширює можливості лікування хворих з вторинною наднирниковою недостатністю.

UDC 615.454.1.032.671:615.282].014.22
BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF CREATION
OF THE MILD VAGINAL MEDICINAL FORMS
WITH ANTICANDIDOSIS ACTIVITY
V.A.Golovkin, A.V.Golovkin, V.P.Fedotov

The biopharmaceutical substantiation of the receptura and study of vaginal gel with 3% of chinoxol has been conducted. While experiments *in vitro* it's been revealed that the structure of auxiliary substances of basis-bearer of the vaginal medicinal form influences essentially the constant of rate of release and the period of a half-release of an active substance. Pharmacokinetic study of gel with chinoxol on the basis of a sodium carboxymethylcellulose and polyvinylpyrrolidone with the addition of twin-80 has shown, that the level of the antimicrobial component concentration in blood serum during all period of observations (6 hours) exceeds minimum inhibitory density in the attitude of a number of pathogenic microorganisms. The designed gel with chinoxol is characterized by thixotropy, high level of structureness, stability under conditions of creation and employment. In an experiment *in vivo* on the candidosis model the high specific activity of a new vaginal medicinal form with chinoxol has been proved.

УДК 615.454.1.032.671:615.252].014.22
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ
МЯГКИХ ВАГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ФОРМ С АНТИКАНДИДОЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ
В.А.Головкин, А.В.Головкин, В.П.Федотов

Проведено биофармацевтическое обоснование рецептуры и исследование вагинального геля с 3% содержанием хинозола. В опытах *in vitro* выявлено, что состав вспомогательных веществ основы-носителя вагинальной лекарственной формы существенно влияет на константу скорости высвобождения и период полувыведения активного вещества. Фармакокинетические исследования геля с хинозолом на основе натрия карбоксиметилцеллюлозы и поливинилпирролидона с добавкой твина-80 показали, что уровень концентрации антимикробного компонента в сыворотке крови на протяжении всего периода наблюдений (6 часов) превышает минимальную ингибирующую концентрацию в отношении ряда патогенных микроорганизмов. Разработанный гель с хинозолом характеризуется тиксотропией, высоким уровнем структурированности, устойчивостью в условиях приготовления и применения. В эксперименте *in vivo* на модели кандидозного кольпита выявлена высокая специфическая активность новой вагинальной лекарственной формы с хинозолом.

UDC 615.038:615.21
EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF LIDOCAIN'
ABSORPTION IN AN INTESTINES OF THE ANI-
MALS AND VOLUNTEERS
Le Tronh Tuan, May Tat To

Experimental investigation of absorption of lidocain (produced in China) in an intestines of the animals and volunteers has been worked out. As a result of our investigation the concentration of lidocain in the blood serum after its introduction *per os* has been established. Results obtained on the animals and volunteers confirm that lidocain entering into the *circulus sanguinis major* has marked treatment action. It's been stated that introduction of lidocain *per os* increases an efficiency of the treatment.

УДК 615.038:615.21
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВСА-
СЫВАНИЯ ЛИДОКАИНА В КИШЕЧНИКЕ НА ЖИ-
ВОТНЫХ И ЛЮДЯХ
Ле Тронг Туан, Май Тат То

Осуществлено экспериментальное исследование всасывания лидокаина (производства Китая) в кишечнике людей и животных. В результате исследования определена концентрация лидокаина в сыворотке крови после его перорального введения. Проведенные на животных и добровольцах исследования свидетельствуют о том, что лидокаин, который поступает в большой круг кровообращения, оказывает лечебное действие. Подчеркнуто, что введение лидокаина *per os* повышает эффективность лечения.

UDC 615.1:57:661.12

BIOLOGICAL PHARMACY — THE ASPECTS OF THE CONTEMPORARY THEORY OF THE OPTIMAL PRODUCTION AND USE OF MEDICINES

I.M.Pertsev, I.A.Zupanets

The main positions of the biological pharmacy — the contemporary theory of the medicines production, directed on their efficiency increase and decrease of possible undesirable influence on an organism have been shown in this article. Medicinal significance of such technological factors as physical state (influence of the polymorphic modifications, dispersion, optical, electrophysical and other characteristics), medicinal substance, nature and quantity of help-substances, kind of medicinal form, techniques and equipment using in the production of the medicines has been grounded. Definition of the phenomenon "therapeutical non-equivalent of the medicines" precipitated development of their standardization on the all stages of creation (definition of the composition, experimental study, clinical trial), production, movement from the producer to the consumer including use in the medicinal practice.

УДК 615.1:57:661.12

БІОЛОГІЧНА ФАРМАЦІЯ — СУЧАСНА ТЕОРІЯ ОПТИМАЛЬНОГО ВИРОБНИЦТВА ТА ВИКОРИСТАННЯ ЛІКІВ

І.М.Перцев, І.А.Зупанець

Розглянуті основні положення біологічної фармації — сучасної теорії виробництва ліків, спрямованої на підвищення їх ефективності та зниження можливого небажаного впливу на організм. Обґрунтована медична значимість технологічних факторів: фізичного стану (впливу поліморфних модифікацій, дисперсності, оптичних, електрофізичних та інших характеристик), лікарської субстанції, природи та кількості допоміжних речовин, виду лікарської форми, технологічних прийомів і апаратури, які використовуються при виробництві ліків. Відкриття феномену "терапевтичної нееквівалентності ліків" прискорило розвиток їх стандартизації на всіх етапах створення (розробки складу, експериментального вивчення, клінічної апробації), виробництва, просування від виробника до споживача, включаючи застосування у медичній практиці.

UDC 615.453:638.1

TO THE QUESTION OF THE SOLID MEDICINAL FORMS CREATION BASED ON THE PRODUCTS OF APICULTURE

A.I.Tikhonov, S.A. Tikhonova, M.L.Syatynya, T.V.Kalinichenko, I.A.Sokurenko

The results of the many years complex scientific researches on the creation of the solid medicinal forms on the basis of the products of apiculture and their introduction in the medicinal practice have been presented. The principles of use of the products of apiculture during the creation of the solid medicinal forms have been scientifically substantiated. 15 solid medicinal forms as tablets, granules, capsules, stomatological films, caramels, that are now in the different stages of an introduction have been worked out. Two substances and medicinal preparation "Propolin" have been introduced into the commercial production.

УДК 615.453:638.1

К ВОПРОСУ РАЗРАБОТКИ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ ПЧЕЛОВОДСТВА

А.И.Тихонов, С.А.Тихонова, М.Л.Сятыня, Т.В.Калиниченко, И.А.Сокуренко

Представлены результаты многолетних комплексных научных исследований по созданию твердых лекарственных форм на основе продуктов пчеловодства и внедрения их в медицинскую практику. Научно обоснованы принципы использования продуктов пчеловодства при создании твердых лекарственных форм. Разработаны 15 твердых лекарственных форм в виде таблеток, гранул, капсул, стоматологических пленок, карамелей, которые находятся на разных этапах внедрения. Две субстанции и лекарственный препарат "Прополин" внедрены в промышленное производство.

UDC 615.322:577.175.152

PROSPECTS OF THE CREATION OF THE ORIGINAL PREPARATIONS ON THE BASIS OF PLANT INHIBITORS FERMENTS

N.F.Maslova, S.I.Dikhtyarev, Zh.A.Lyubetskaya, I.V.Kuznetsova, T.N.Nosalskaya, L.N.Korchagina, V.N.Sukhinin, L.A.Sichkar

Data of pharmacological study of lipase inhibitor of spring *brassica napus* seeds and bean seeds tripsin inhibitor have been given. An expressed inhibition of the lipolytic lipase activity of the pancreas homogenat, lipase produced at Olaynsky factory by tripsin inhibitor has been shown. In the experiments on animals during enteral use lipase inhibitor supresses growing of lipolytic and phospholipatic activity in the cases of inflammation of the larynx tissues; tripsin inhibitor while simultaneous introduction of tripsin obviates lesion of coagulation ability of blood, normalizes its phybrinolytic properties. Data received allow to reckon that lipase inhibitor and tripsine inhibitor are perspective substances for creation of medicinal preparations which have not home analogues.

УДК 615.322:577.175.152

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ОРИГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ФЕРМЕНТОВ

Н.Ф.Маслова, С.И.Дихтярев, Ж.А.Любецкая, И.В.Кузнецова, Т.Н.Носальская, Л.Н.Корчагина, В.Н.Сухинин, Л.А.Сичкар

Представлены данные фармакологического изучения ингибитора липазы из семян ярового рапса и ингибитора трипсина из семян бобовых. Показано выраженное ингибирование липолитической активности липазы гомогената поджелудочной железы, липазы производства Олайнского завода ингибитором трипсина. В опытах на животных при энтеральном введении ингибитор липазы подавляет рост липолитической и фосфолипазной активности при воспалении ткани гортани; ингибитор трипсина при совместном введении с трипсином устраняет нарушение свертывающей способности крови, восстанавливает до нормы ее фибринолитические свойства. Полученные данные позволяют считать ингибитор липаз и ингибитор трипсина перспективными субстанциями для создания на их основе лекарственных препаратов, не имеющих отечественных аналогов.

UDC 615:616.36-002.2

CHANGES OF IMMUNOREACTIVITY VALUES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS AS A RESULT OF COMPLEX THERAPY WITH THE USE OF ECHINACEA PURPUREA PREPARATIONS
T.P.Garnik

An influence of Echinacea extract immunomodulators, tymalin and sodium nucleinat on the clinical-biological and immunological indexes in the complex therapy of chronic virus hepatitis B with 21 days cursus of the treatment has been studied. Short-time acuteness of the disease on $14,3 \pm 2,5$ days, increase of ALT activity and of bilirubin in blood have been ascertained. After treatment with the Echinacea extract use T-chelpers quantity increased of 20%, tymalin rised of 13,5%, sodium nucleinat increased of 16%, that allows to recommend these preparations in complex treatment of patients with chronic viral hepatitis B.

УДК 615:616.36-002.2

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ЭХИНАЦЕИ
Т.П.Гарник

Изучено влияние иммуномодуляторов экстракта эхинацеи, тималина и нуклеината натрия на клинико-биохимические и иммунологические показатели в комплексной терапии хронического вирусного гепатита В курсом 21 день. Отмечено кратковременное обострение болезни на $14,3 \pm 2,5$ дней, повышение активности АЛТ, увеличение количества билирубина в крови. После лечения с использованием экстракта эхинацеи количество Т-хелперов повысилось на 20%, тималина — на 13,5%, нуклеината натрия — на 16%, что позволяет рекомендовать препарат в комплексном лечении больных хроническим вирусным гепатитом В.

UDC 612.014.482-15.322-079

LECTINS OF MEDICINAL HERBS AS PHARMACOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES

I.S.Karpova, N.V.Koretska, V.M.Rimsha

The hypothesis of endogenous lectins deficiency developing under the pathological conditions has been discussed. For the investigation of the intensity and specificity of reaction of haemagglutination as indicator of lectin deficiency and its possible correction lectinotest has been used with 24 medicinal herbs, and all results have been performed with data processing. Blood specimens were taken from nonexposed donors and liquidators of Chernobyl catastrophe with diagnosis acute radiation disease. The significant differences in pattern of lectins with red cell reactions before and after course of the "sea tea" with brown alga *Cystoseira barbata* have been demonstrated. Correlations with some indicators of endocrine status have been found. Deviations from donor's norm in the reaction with lectins may be a specific ground for its correction with the help of the lectincontaining herbs.

УДК 612.014.482-15.322-079

ЛЕКТИНИ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ЯК ФАРМАКОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ

І.С.Карпова, Н.В.Корецька, В.М.Римша

Розглянута гіпотеза, згідно з якою при патологічних станах розвивається дефіцит ендогенних лектинів. Як індикатор лектинодефіциту для вивчення його можливої корекції використовували лектинотест, що визначає інтенсивність та специфічність реакції гемаглютинації з набором з 24 лектинів. Результати проаналізовані за допомогою комп'ютерної програми. Зразки крові були взяті у неопромінених донорів та ліквідаторів аварії на Чорнобильській АЕС, що мали діагноз гострої променевої хвороби. Виявлені достовірні зміни у характері взаємодії лектинів з еритроцитами до та після прийому курсу "морського чаю" з бурою водоростю цистозіру бородастого. Знайдені кореляції з деякими показниками ендокринного статусу. Зроблене припущення, що відхилення від донорської норми в реакції з лектинами можуть бути підставою для їх направленої корекції за допомогою лектиновмісних лікарських рослин.

UDC 663.837:634.51:616-003.93

STUDY OF THE REGENERATING AND ANTI-ULCEROUS ACTIVITY OF THE TINCTURE OF THE LEAVES OF WALNUT

L.N.Maloshtan, A.G.Bashura, T.N.Kovaleva

The results of the preclinical study of the tincture of the leaves of walnut have been presented. Regenerating and anti-ulcerous activity of the preparation has been established. Study of an anti-ulcerous effect of the tincture was carried out on the model of an experimental stomach ulcer caused by acetic acid. Both models were reproduced on the unbreeded white rats. An estimation of the regenerating properties of the preparation was made on the change of the wound's surface and on the intensity of its healing. Results received allow to come to the conclusion that the tincture of the leaves of walnut is perspective anti-ulcerous preparation with anti-inflammatory action.

УДК 663.837:634.51:616-003.93

ИЗУЧЕНИЕ РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЙ И ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ АКТИВНОСТИ НАСТОЙКИ ЛИСТА ОРЕХА ГРЕЦКОГО

Л.Н.Малаштан, А.Г.Башура, Т.Н.Ковалева

Представлены результаты доклинических исследований настойки листа ореха грецкого. Установлена регенерирующая и противоязвенная активность препарата. Оценку регенерирующих свойств препарата проводили по изменению площади раны и по скорости ее заживления. Изучение противоязвенной активности настойки проводили на модели экспериментальной язвы желудка, вызванной уксусной кислотой. Обе модели воспроизводили на беспородных белых крысах. Результаты исследований позволяют сделать вывод о настойке листа ореха грецкого как перспективном противоязвенном препарате противовоспалительного действия.

UDC 616.89-085.38.015.2**A NEW APPROACH TO THE PSYCHOPHARMACOTHERAPY OF DEPRESSIONS**

L.A.Gromov, Vl.Ya.Pishel, V.Ya.Pishel

The possibilities and prospects for the creation of new medicinal drugs represented as psychotropic substances being immobilized on sorption material have been considered. Experimental specimens of the compound "amitryptiline+sorbent" have been obtained. Preclinical trials revealed lower toxicity of this compound (in comparison with standard amitryptiline) as well as the availability of prolonged specific anti-suppressive effect. Preliminary data of the investigation evidence about the prospects of proposed approach.

УДК 616.89-085.38.015.2**НОВЫЙ ПОДХОД К ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ ДЕПРЕССИЙ**

Л.А.Громов, Вл.Я.Пишель, В.Я.Пишель

Рассмотрены возможности и перспективы создания новых лекарственных препаратов, представляющих собой психотропные вещества, иммобилизованные на сорбционном материале. Получены экспериментальные образцы соединения "амитриптилин+сорбент". Доклинические испытания выявили меньшую токсичность соединения в сравнении со стандартным амитриптилином при сохранении пролонгированного специфического антидепрессивного действия. Результаты предварительных исследований свидетельствуют о перспективности предложенного подхода.

UDC 616.89:615.03.001.6:615.456**PRECLINICAL STUDY OF A NEW COMBINED PREPARATION "DINALGIN"**

V.V.Shapovalov

Data of the preclinical study of a new preparation "Dinalgin" have been presented in this article. It's been shown that the combination of analgin and diazepam in the preparation "Dinalgin" is potential for tiopental sleep in animals during preclinical study. Analgin as an agent in the composition of dinalgin increases actively hyposedative action of diazepam. Thus, preparation "Dinalgin" is not under inspection of the Committee of Narcotics Control of the Ministry of the Public Health of the Ukraine on its clinical use unlike diazepam.

УДК 616.89:615.03.001.6:615.456**ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА "ДИНАЛЬГИН"**

В.В.Шаповалов

Приведены данные доклинического исследования динамики потенцирования тиопенталового сна у животных при использовании нового комбинированного препарата "Динальгин". Показано, что сочетание анальгина и диазепама в лекарственном препарате "Динальгин" потенцирует тиопенталовый сон у животных в ходе доклинического изучения. Анальгин в составе динальгина активно потенцирует гипоседативное действие диазепама. Таким образом, исследования показывают, что в клиническом применении динальгин не контролируется Комитетом по контролю за наркотиками Министерства здравоохранения Украины в отличие от диазепама.

UDC 615.322:22-092.9

EXPERIMENTAL STUDY OF HEART-PROTECTION PROPERTIES OF SUBSTANCE AND TABLETS OF ELLAGIC ACID ON THE MODEL OF CHRONIC ETHANOL-FURAZOLIDON CARDIOMYOPATHY IN RATS

L.V.Yakovleva, E.M.Gorban, I.A.Zupanets, O.K.Ivakhnenko, T.S.Sakharova

The materials of the study of heart-protection properties of substance and tablets of ellagic acid on the model of chronic ethanol-furazolidon cardiomyopathy in rats have been given. It's been shown that ellagic acid substance and its medicinal form — the tablets in a dose of 1 mg/kg reveal stable heart-protection effect as a result of the expressed antioxidant activity. The preparation of comparison kvercetin in a dose of 5 mg/kg is at a disadvantage in relation to ellagic acid as the heart-protector. The efficiency estimation of preparations was carried out in accordance with POL indexes in blood serum and in myocardium homogenate, with ECG parameters and the level of cardiomyocytes cytolysis and the general state of the animals.

УДК 615.322:22-092.9

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУБСТАНЦІЇ І ТАБЛЕТОК ЕЛАГОВОЇ КИСЛОТИ НА МОДЕЛІ ХРОНІЧНОЇ ЕТАНОЛ-ФУРАЗОЛІДОНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ У ЩУРІВ

Л.В.Яковлева, Є.М.Горбань, І.А.Зупанець, О.К.Івахненко, Т.С.Сахарова

Наведені матеріали з вивчення кардіопротекторних властивостей субстанції і таблеток елагової кислоти на моделі хронічної етанол-фуразолідонової кардіоміопатії у щурів. Показано, що субстанція елагової кислоти і її лікарська форма — таблетки в дозі 1 мг/кг виявляють стабільний кардіопротекторний ефект за рахунок виражених антиоксидантних властивостей. Препарат порівняння "Кверцетин" у дозі 5 мг/кг поступається елаговій кислоті як кардіопротектору. Оцінку ефективності препаратів проводили за показниками ПОЛ у сироватці крові і гомогенаті міокарда, за показниками ЕКГ, ступенем цитолізу кардіоміоцитів і показниками загального стану тварин.

Літературний редактор А.Л.Краснікова
Комп'ютерний набір Н.І.Голубева
Художній редактор І.М.Величко
Комп'ютерна верстка І.Є.Давиденко

Адреса для листування: 310002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Українська фармацевтична академія, редакція журналу "Клінічна фармація". Тел./факс (0572) 45-00-86, 43-19-80. Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 40701; для підприємств — 40702

Міністерство України у справах преси та інформації
Реєстраційний № 2366. Серія КВ від 06.02.1997р.

Підписано до друку — 16.07.1999 Формат 60x84 1/8
Папір крейдяний. Друк офсетний.
Умовн. друк. арк. 22,80 Обліков.-вид. арк. 26,36
Тираж 2000 прим.

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОЛЛОИДНОГО ЖЕЛЕЗА

Т.М.Швец

Институт коллоидной химии и химии воды им. А.В.Думанского НАН Украины

Ключевые слова: коллоидное железо; свойства; строение частиц; токсичность; химиотерапия

Изложены экспериментальные результаты доказательства рабочей гипотезы автора о многонаправленной биологической активности коллоидного железа, связанной с широким спектром его физических и физико-химических характеристик. Варьировать этими характеристиками можно в процессе формирования частиц коллоидного железа; можно также осуществлять защиту их поверхности от окисления. Приведены полученные данные о бактерицидности коллоидного железа, что проявляется в ускорении заживления гнойных ран без антибиотиков, подавлении роста злокачественных опухолей, действии на биологически активные точки кожи тела человека, положительном воздействии как при гипо-, так и при гипертиреозе.

Несмотря на огромный арсенал лекарственных средств синтетического и растительного происхождения, актуальным остается вопрос о поиске новых путей создания медпрепаратов, т.к. первые обладают основным недостатком — они ксенобиотики, а вторые (так же как и первые) — индивидуальной непереносимостью, усугубляющей отрицательное воздействие на организм.

Предусматривается на перспективу только синтез лекарств органического происхождения с улучшенными лечебными характеристиками и повышенной безопасностью. При этом конкретные способы достижения этих ценных качеств не указываются [2].

Автором настоящей статьи высказана гипотеза о возможном проявлении биологической активности одного из биометаллов, а именно железа, но в коллоидной форме. Основанием для этого послужило комплексное изучение физических и физико-химических свойств коллоидного железа. Установлено, что оно проявляет одновременно такие свойства: ад-

сорбционные, магнитные, каталитические, акустико- и радиопрозрачные, энергоинформационные, а также вращает плоскость поляризации в отсутствие внешнего магнитного поля и т.п.

Это достигается в процессе кристаллизации частиц специальными (электрохимическими и термохимическими) методами, благодаря разработанным нами основам формирования и управления свойствами коллоидных металлов [6]. При этом осуществляется защита поверхности микрокристаллов металлов от окисления. Указанные методы позволяют варьировать в достаточно широких пределах размерами, формой, внутренней структурой, морфологией поверхности, химическим и фазовым составом частиц металлов и сплавов [5].

Прежде всего необходимо отметить, что все биометаллы в организме используются в ионной форме. Так, в частности, железо находится в виде Fe^{++} и Fe^{+++} . Иная форма металлов, например, компактные металлы (кусочки, пластинки, шарики, проволока и др.), имплантированные

под кожу животным, проявляла канцерогенное действие [9]. Применение компактных металлов хорошо себя проявляет в нетрадиционной металлотерапии [3].

Что касается коллоидной формы железа, то в медицине ее роль в настоящее время второстепенна, хотя и весьма полезна: создание магнитных жидкостей для гипертермии злокачественных опухолей. Попытку применения частиц коллоидного железа и его магнитного оксида магнетита для направленного транспорта лекарств кровяным руслом в орган-мишень с помощью магнитного поля с позиций коллоидной химии нельзя признать перспективной, т.к. частицы в силу высокой поверхностной энергии склонны к агрегации. Последняя еще более увеличивается — указанные частицы ферро- и ферриманитны по своей физической природе. Это может привести к эмболии.

Что же представляет собой коллоидная частица железа? На рис. 1 она изображена схематически. Внутри частица состоит из атомов железа, количество которых примерно составляет 100-1000. В силу высокой поверхностной энергии на поверхности такой частицы содержатся ее ионы. По данным ЯГР-спектроскопических ис-

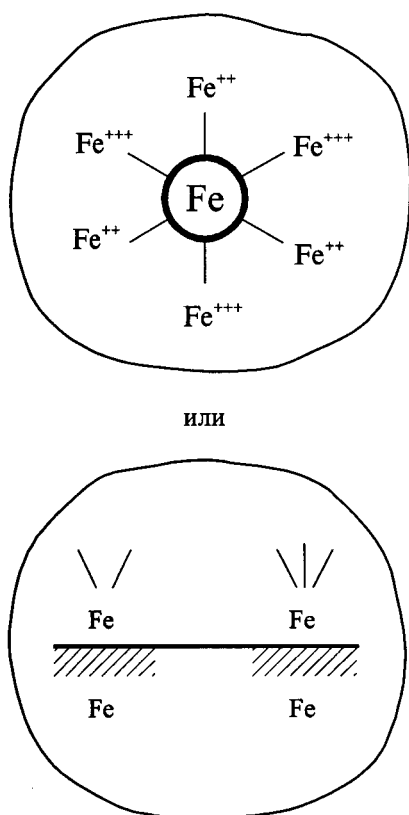


Рис. 1. Схематическое изображение коллоидной частицы железа

следований частицы железа имеют на поверхности ионы Fe^{2+} и Fe^{3+} .

Таким образом, особенность частиц коллоидной степени дисперсности состоит в том, что они одновременно обладают строением, как у компактного металла (в центре частицы), а также имеют

ионную форму (на поверхности частицы). Такое неординарное строение, по нашему мнению, может представлять определенный интерес: ионная форма частицы железа может выполнять все известные функции данного металла в организме, а компактная форма — служить депо ионов.

По данным Института фармакологии и токсикологии АМН Украины (проф. Мохорт Н.А.) частицы железа, полученные нами, относятся к IV классу опасности, т.е. к малоопасным веществам. В качестве показателя острой токсичности использована ЛД₅₀. Порошок железа в виде крахмальной суспензии вводился животным (белым мышам, крысам, собакам) в количестве от 1000 до 5000 мг/кг. Было установлено, что при изученных дозировках гибель животных не происходит. Отрицательных последствий не наблюдалось в течение 7 суток.

Совместно со специалистами различного медицинского профиля впервые было установлено, что частицы железа коллоидной степени дисперсности (десятые и сотые доли микрометра) обладают биологической активностью. Ниже приводим некоторые экспериментальные результаты.

1. Влияние на микроорганизмы

В качестве тест-культур использовались стандартные штам-

мы: *Pseudomonas aeruginosa* 27103, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Erwinia carotovora* subsp. *carotovora* 8175, *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* 8462, *Pseudomonas syringae* pv. *lachrymans* 7595, *Agrobacterium tumefaciens* 2628, *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* 13a. Все культуры были в S-форме. В зависимости от вида бактерий исследования проводили на мясо-пептонном агаре или на картофельном агаре.

Порошки железа имели размер частиц 20-30 нм, гидрофильную поверхность, содержание активного железа в порошках — 58% масс., удельная поверхность составляла 25 м²/г. Образец железа для исследования имел массу 15 мг.

Показано, что после воздействия железа на указанные микроорганизмы вокруг агрегатов порошка железа наблюдалась зона подавления размером 30-34 мм, что свидетельствует о бактерицидности порошка железа (рис. 2). Такое же действие наблюдалось по отношению как к грамположительным, так и грамотрицательным бактериям, что указывает на широкий спектр действия порошков железа. Работы выполнены в Институте микробиологии и вирусологии НАН Украины (проф. Гвоздяк Р.И.).

2. Влияние на течение раневого процесса

Было проведено 16 опытов по выявлению действия порошка высокодисперсного железа на микрофлору ран, 8 серий опытов на животных со смоделированными ранями.

Было установлено, что образцы железа обладают антимикробным действием в отсутствие антибиотиков, что является их большим преимуществом, сорбционными свойствами — формирование зрелого струпа завершается уже на вторые сутки, резко уменьшается отечность краев раны (на 3-4 сутки), что способствует естественной контракции дефекта раневой поверхности.

Порошки железа ускоряют течение воспалительной и репара-

Культура золотистого стафилококка

Стерильная зона

Коллоидное железо

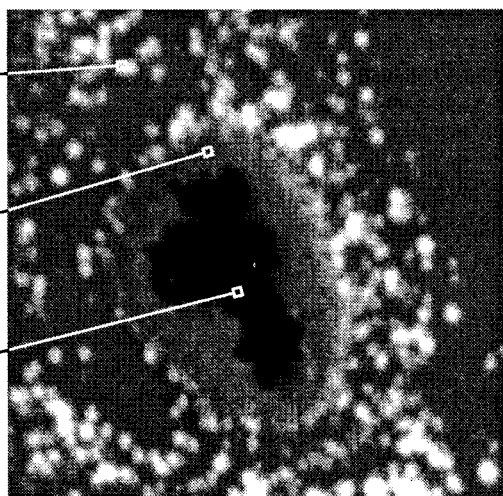


Рис. 2. Эффект бактерицидности образца высокодисперсного железа (фотография участка в чашке Петри): 1 — высокодисперсное железо; 2 — стерильная зона; 3 — золотистый стафилококк.

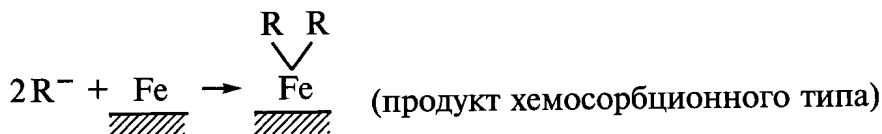


Схема. Продукт хемосорбционного типа

тивной реакций в 2,6 раза, что свидетельствует об их перспективности для лечения ран и ожогов (избирательные исследования на больных). Работы были выполнены в Киевской академии последипломного образования МЗУ, Дрогобычском медуниверситете [4].

3. Влияние на раковые клетки

При действии высокодисперсного железа на трансформированные (раковые) клетки печени крысы (лимфоцитарная лейкемия Р-388) достоверно подавляется синтез ДНК и РНК как непосредственно при контакте частиц металла с раковой клеткой, так и на некотором расстоянии, зависящем от физических свойств металла. Это приводит к увеличению длительности жизни животных (контроль — 12 суток, опыт — 30 суток, день забоя животных для исследования).

Аналогичные результаты были получены при воздействии частиц железа на клетки крыс с карциномой Герена (контроль — 19 суток, опыт — 30 суток, день забоя животных для исследования). Средний процент торможения роста опухолей составлял 30-

50% в отсутствие каких-либо других методов воздействия (химиотерапия, облучение).

Методом ЭПР нами было установлено, что коллоидные частицы железа взаимодействуют со свободными радикалами. Их количество уменьшилось в 12 раз после воздействия на раковые клетки частицами коллоидного железа. Схематически реакцию взаимодействия можно представить следующим образом:

Можно ожидать, что комплексное воздействие известных противораковых препаратов и порошков железа приведет к 100% торможению роста опухоли при существенном уменьшении дозировки химиопрепаратов, что положительно будет сказываться на здоровье больных.

Некоторые эксперименты при комплексном воздействии на раковые опухоли порошка железа и уменьшенной дозировки облучения уже дали также положительные результаты.

При интратуморальном введении суспензии частиц железа индекс повреждения через 72 ч. при однократном введении составлял в среднем 58%, при трехразовом — 67%. В контроле спонтанный уро-

вень повреждения составлял 8%. Работы были выполнены в Киевском научно-исследовательском институте онкологии и радиологии МЗ Украины [1], Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е.Кавецкого и Институте нейрохирургии АМН.

4. Влияние на биологически активные точки кожи тела человека

При лечении целого ряда заболеваний методом рефлексотерапии используются металлические иглы, лазеры и другие средства воздействия на биологически активные точки кожи тела человека. Нами было предложено использовать частицы железа, специально подготовленные для этих целей.

Основные исследования были выполнены в Институте педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины (проф. Лапшин В.Ф.) при лечении детей с вегето-сосудистой дистонией. Было обследовано 120 детей в возрасте 11-14 лет с этим заболеванием и проведено их лечение частицами железа с фиксацией объективных биохимических показателей до и после лечения (серотонин в крови, адреналин и норадреналин в моче), определения вегетативного индекса Кердо, дыхательного коэффициента Хальтенбранта, кардиоинтервалограмм, орто- и клиностатических проб. У детей с ВСД наблюдался дисбаланс симпат-адреналовой системы.

При лечении с использованием частиц железа, накладываемых по известным китайским схемам рефлексотерапии, был достигнут лечебный эффект без использования фармакологических средств и игл (таблица).

Установлено, что в основной группе адреналин нормализовался у 54,81±5,82%; в контрольной группе — у 10,01±5,84%; норадреналин — у 57,55±5,78% и 6,67±4,55% соответственно; тенденция к нормализации уровня серотонина у детей основной группы выражена больше, чем у детей контрольной группы.

Таблица

Динамика экскреции катехоламинов в суточной моче и серотонина в крови у обследованных детей при лечении частицами железа

Определяемые вещества, мкмоль/л	Основная группа, 90 чел.	Контрольная группа, 30 чел.	Здоровые дети, 20 чел.
Адреналин			
до лечения	9,9	11,33	21,48
после лечения	15,7	16,19	
Норадреналин			
до лечения	29,74	26,04	37,62
после лечения	48,49	42,14	
Серотонин			
до лечения	1,93	1,42	1,002
после лечения	1,27	1,40	

После трехнедельного лечения детей рефлексотерапией с применением частиц железа отмечалось уменьшение или полное отсутствие общих симптомов ВСД: исчезли головная боль, раздражение, нарушения сна; улучшилось самочувствие, повысилась физическая и умственная работоспособность, что свидетельствует о нормализации вегетативного гомеостаза.

Большими преимуществами использования частиц железа в рефлексотерапии (по сравнению с иглоукалыванием) можно считать: психологический комфорт, что особенно важно для лечения детей и пациентов пожилого возраста; экономия времени, простота и удобство как для врача, так и для пациента (частицы прикрепляются лейкопластырем 1-3 раза на курс лечения, иглоукалывание предусматривает ежедневные сеансы в течение 10-15 дней); отсутствие возможности заражения СПИДом или вирусным гепатитом.

5. Корректирующая лекарственная терапия гипотиреоидного статуса

Современная корректирующая терапия гипотиреоидного статуса не учитывает индивидуальную чувствительность пациентов и суточных колебаний гормонального уровня. В этом содержится риск провоцирования тиреоидных кризов и других сопутствующих функциональных нарушений.

Во избежание подобных ситуаций нами совместно с Институтом эндокринологии и обмена веществ АМН Украины было предложено пролонгированное поступление l-тироксина с помощью иммобилизации его на поверхности частиц коллоидного железа с дальнейшей десорбцией первого с заданной кинетикой. Параллельно контролировались концентрация гормонов в крови животных радиоиммунологическим методом с учетом ее суточных колебаний и

содержание оксикортикостероидов (П-ОКС).

Исследования показали, что содержание l-тироксина в крови животных через 1 час после перорального приема иммобилизованного l-тироксина на частицах железа повышается со $112,7 \pm 20,0$ нмоль/л до $127,6 \pm 33,0$ нмоль/л, а после приема чистого l-тироксина — со $109,1 \pm 18,0$ нмоль/л до $190,7 \pm 30,0$ нмоль/л.

Представленные данные свидетельствуют о перспективности применения частиц железа в качестве агента для иммобилизации l-тироксина с целью замедления его поступления в организм во избежание возможных кризов при быстром поступлении, в особенности при больших дозах.

6. Коррекция гипертиреоидного статуса

Существует несколько форм патологии, при которых организм продуцирует избыток тиреоидных гормонов (хроническая патология щитовидной железы, радиационное воздействие, передозировка препарата).

В настоящее время практически не существует однозначно пригодного физиологичного метода борьбы с этим заболеванием. Учитывая высокие сорбционные свойства частиц железа, мы предложили использовать их для вывода тиреоидных гормонов при избытке последних в организме. Экспериментально было показано, что при смоделированном гипертиреозе у крыс после двухнедельного перорального приема небольших доз порошка железа снижалось количество свободного l-тироксина в печени: исходное содержание — $386,6$ нмоль/л, через 1 неделю — $202,3$, а через 2 недели — $144,0$ нмоль/л. Показания по тиреоидному гормону ТТГ также имели тенденцию к снижению. Таким образом, полученные результаты позволяют полагать, что дальнейшая отработка сорбцион-

ного метода на основе коллоидного железа может оказаться эффективным средством внеклинического действия при не острых, широко распространенных гипертиреоидных состояниях.

ВЫВОДЫ

Мы попытались в кратком изложении показать основные результаты, полученные нами совместно с большим коллективом ученых различных специальностей, впервые подтвердивших экспериментально гипотезу автора настоящей статьи о возможном проявлении биологической активности частицами железа коллоидной степени дисперсности. Показано также, что она — многоплановая, что связано, по нашему мнению, с тем, что коллоидное железо, полученное нами электрохимическими и термохимическими методами, обладает широким спектром физических и физико-химических свойств.

Учитывая практическое отсутствие токсичности коллоидного железа в изученных дозах при действии на биологические объекты и полученный разноплановый лечебный эффект, можно говорить о перспективности дальнейших разработок в области создания нового класса лечебных средств на основе коллоидного железа.

Несколько непривычным для медицины является многонаправленность действия одного и того же вещества. Но здесь мы имеем дело по сути не с одним веществом, а с целой гаммой, т.к. используется коллоидное железо с преобладающим тем или иным физическим или физико-химическим свойством в зависимости от направленности будущего препарата. Это варьирование возможно осуществить на практике, благодаря разработанным нами основам получения микрокристаллов металлов и сплавов и управлению их структурой в процессе образования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабой В.А., Савцова З.Д., Швец Т.М. и др. //Экспер. онкология. — 1986. — Т. 18, №4. — С. 413-418.

2. Баренбойм Г.М., Маленков А.Г. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска. — М.: Наука, 1986. — 366 с.
3. Исаев Ю.А. Лечение микроэлементами, металлами и минералами. — К.: Здоров'я, 1992. — 120 с.
4. Сіморот М.І., Денис Р.О., Швець Т.М., Кущевська Н.Ф. Експериментальний аналіз впливу нового біологічного середника на перебіг ранового процесу: 36. робіт Київської академії післядипломної освіти МОЗ України. — К., 1993. — С. 167-169.
5. Швець Т.М. Образование высокодисперсных ферромагнетиков методом электрокристаллизации: Автореф. дисс. ... д-ра тех. наук. — К., 1976. — 42 с.
6. Швець Т.М. Физико-химия высокодисперсных ферромагнетиков. — К.: Наукова думка, 1985. — 307 с.
7. Швець Т.М., Кущевская Н.Ф., Григорьев Е.А. //Врачеб. дело. — 1997. — № 3. — С. 92-94.
8. Швець Т.М., Кущевская Н.Ф., Ключко Л.В. //Врачеб. дело. — 1997. — № 1. — С. 73-75.
9. Seven M.J., Johnson L.H. Eds. Metal Binding in Medicine. — Philadelphia, 1960. — 230 p.

Адрес для переписки: 252680, г. Киев, 142, ГСП,
пр. Вернадского, 42. Тел. (044) 444-03-55.
Институт коллоидной химии и химии воды
НАН Украины

Поступила в редакцию 31.05.1999 г.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію протиглистного лікарського засобу **“Піперазину адипінат”**

Останнім часом у виданнях ВООЗ (WHO Pharmaceutical. News Letters, №8, Р. 3-4, 1996) з'явилися повідомлення про серйозні прояви нейротоксичності протиглистных препаратів, які містять піперазин. Наприклад, в Малайзії піперазин вилучений з продажу на вимогу Бюро з контролю лікарських препаратів.

Симптомами нейротоксичного впливу препарату були сонливість, запаморочення, відсутність координації м'язів і слабкість, ністагм, атаксія, тремор, конвульсії і втрата рефлексів. Піперазин може викликати значні ураження ЦНС у дітей. Були повідомлення про реакції гіперчутливості при професійній експозиції (медперсоналу, робітників виробництв, працівників аптек), особливо у людей, чутливих до піперазину. Звертається увага на те, що мононітрація піперазину в шлунку може призводити до утворення потенційного канцерогену — N-мононітрозопіперазину.

Всі перелічені серйозні ускладнення відомі й відносяться до очікуваних. Вони є у відповідних статтях про піперазину адипінат та інші препарати піперазину офіційних довідників, керівництв як із загальних питань фармакології та фармакотерапії, так і інших видань, що стосуються лікування гельмінтозів, зокрема аскаридозу та ентеробіозу. Із зазначеної вище інформації, яка надійшла до Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України, на жаль, невідомі причини розвитку цих ускладнень (порушення дозового режиму, індивідуальні особливості хворих, дані анамнезу тощо, а також можливі порушення під час зберігання, технології виробництва піперазинутримуючих ліків).

Разом з тим піперазину адипінат вітчизняного виробництва та країн СНД зареєстрований в Україні, як ефективний антигельмінтний лікарський засіб для лікування аскаридозу та ентеробіозу. Однак, беручи до уваги попередження з боку ВООЗ, ми звертаємо увагу лікарів на необхідність застосування препарату за показаннями з чітким дотриманням інструкції.

При відпуску в аптеках (незалежно від форм власності) та призначенні препарату необхідно обов'язково попереджати пацієнтів (дорослих) або батьків дітей про можливу побічну дію препарату. Побічна дія: нудота, біль в животі, головний біль; у хворих з нирковою недостатністю можливі нейротоксичні ускладнення; при передозуванні можливі тремор та м'язова слабкість. Протипоказаннями для застосування піперазину є органічні захворювання ЦНС.

Особливими вказівками при застосуванні є попередня підготовка хворих та призначення спеціальної дієти. Проносні лікарські засоби призначаються тільки пацієнтам, схильним до запорів (на період прийому препарату). При лікуванні ентеробіозу необхідне суворе дотримання гігієнічного режиму.

Слід також підкреслити, що такі препарати як пірантел, мебендазол та ін., які використовуються відповідно до рекомендацій ВООЗ (1983 р.) при лікуванні аскаридозу та ентеробіозу, також можуть викликати серйозні побічні ефекти, якщо не дотримуватись всіх вимог інструкції щодо їх застосування.

РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В АТЕРОГЕНЕЗЕ

Ю.С.Рудык

Украинский научно-исследовательский институт терапии АМН Украины

Ключевые слова: *Chlamydia pneumoniae*; *Helicobacter pylori*; инфекция; воспаление; тромбоз; коронарный атеросклероз

Подчеркнуто, что такие традиционные факторы риска, как гиперхолестеринемия, гипертензия, курение и сахарный диабет лишь в 50% случаев объясняют развитие коронарной болезни сердца. При атеросклерозе наблюдаются все признаки хронического воспалительного процесса. Признается, что *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* и цитомегаловирус могут быть потенциальными факторами риска коронарной болезни сердца. Недавний интерес ассоциации *Chlamydia pneumoniae* и *Helicobacter pylori* с патогенезом и прогрессированием атеросклероза обусловлен рядом доказательств — сероэпидемиологическими исследованиями, изучением патологических образцов, моделями на животных и недавними исследованиями антихламидийных антибиотиков.

Недавно проведенные эпидемиологические, патофизиологические и клинические исследования выявили связь между коронарной болезнью сердца и грамотрицательными бактериями (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*) и вирусами герпеса (особенно, цитомегаловирусом) [5]. Эти исследования вызвали большой интерес к роли инфекции в атерогенезе. Известно, что развитие и прогрессирование коронарного атеросклероза сопровождаются признаками воспалительного процесса [2, 26, 35], причиной которого может быть персистирующая инфекция коронарных артерий. Первостепенная роль в этом процессе отводится облигатному внутриклеточному паразиту *Chlamydia pneumoniae* (*C.pneumoniae*) [18, 38]. Сравнительно недавно открытый вид *C.pneumoniae* или TWAR в 5-10% случаев является причиной пневмоний, бронхитов и синуситов. По данным американских исследователей у 20-30 % подростков и 40-60% взрослого населения выявлена сероположительная реакция на *C.pneumoniae* [10-12].

Сведения об эпидемиологической связи заболеваний сердца и

хламидийной инфекции появились еще в 1967 г. [45], однако настоящий интерес к проблеме появился после публикации P.Saikkuri и соавт. результатов проведенных исследований. Сообщалось, что повышенные титры антител к *Chlamydia TWAR* (титры IgG>1:128, титры IgG>1:32) наблюдались у 68% больных острым инфарктом миокарда, 50% больных хронической коронарной болезнью сердца и лишь у 17% лиц контрольной группы. Авторы предположили, что хроническая хламидийная инфекция может быть серьезным фактором риска развития коронарной болезни сердца [42].

Эти данные подтвердились в американском case-control исследовании, проведенном D.Thom и соавт. Отмечалось, что относительный риск ангиографически диагностированной коронарной болезни сердца у лиц с высокими титрами антител IgG к *C.pneumoniae* в 2 раза выше, чем в контроле [46, 47]. С тех пор было проведено много эпидемиологических исследований, подтвердивших существование взаимосвязи между повышенными титрами антител к *C.pneumoniae* и инфарктом

миокарда или хронической ИБС [13, 26, 29, 31, 32, 36].

Еще более интересные данные были представлены группой исследователей, сообщивших о выявлении *C.pneumoniae* в липидных пятнах и атеросклеротических бляшках коронарных артерий, взятых при аутопсии у людей, погибших от причин, не связанных с коронарной болезнью сердца. Во всех 7 случаях *C.pneumoniae* обнаружили методом трансмиссионной электронной микроскопии в гладкомышечных клетках и богатых липидами ядрах атеросклеротических бляшек. Из них в 5 случаях наличие микроорганизма было подтверждено иммунопероксидазной реакцией с моноклональными антителами, специфичными к *C.pneumoniae* [44].

Пожалуй, одну из наиболее впечатляющих работ, утверждающих этиологическую роль *C.pneumoniae* в развитии коронарного атеросклероза, представили американские авторы [33]. Исследовались биоптаты атеросклеротических бляшек, полученных при атерэктомии у 90 больных коронарной болезнью сердца. Контрольные биоптаты коронарных артерий были взяты у 24 человек без атеросклероза. Для выявления *C.pneumoniae* все образцы исследовались методом прямой иммунофлуоресценции. В 66 (73%)

случаях пробы были определенно положительными, в 5 (6%) — сомнительными. Наличие *C. pneumoniae* выявлено в 79% биоптатов атеросклеротических бляшек, тогда как в контроле возбудитель был выявлен лишь в 1 (4%) случае ($p < 0,001$). Частота встречаемости *C. pneumoniae* у больных коронарным атеросклерозом, по мнению авторов, еще более высокая, а отсутствие микроорганизма в коронарных артериях у 21% обследованных больных объясняется либо слишком малым объемом исследуемого образца (в среднем 18,5 мг), либо ограниченной чувствительностью метода исследования.

Что касается путей проникновения в организм человека *C. pneumoniae*, то считается, что возбудитель может захватываться макрофагами в легких или других тканях и переноситься к атеросклеротической бляшке, вызывая или усиливая в этом месте воспалительный процесс [21]. Результатом может быть локальный тромбоз и/или вазоконстрикция (с разрывом бляшки или без него) [24].

Известно, что при хронической инфекции наблюдается гиперфибриногенемия, ведущая к гиперкоагуляции, и в случае инфекционного повреждения эндотелия или его дисфункции возникают условия для атерогенеза [48]. Показано, что при инфицировании *in vitro* *C. pneumoniae* клеток эндотелия пупочной артерии прокоагулянтная активность экспрессируемого тканевого фактора возрастает от 4 до 13 раз по сравнению с контролем, значительно усиливается адгезия инфицированных тромбоцитов [7]. Имеются сведения о том, что у больных ИБС с сероположительной реакцией на *C. pneumoniae* повышен уровень *C*-реактивного белка и фибриногена [1, 30, 37], являющихся независимыми факторами риска “сердечно-сосудистых событий” [16, 40, 41].

Предполагается, что колонизация артериальной стенки *C. pneumoniae* может запускать атеросклеротический процесс и разви-

тие коронарной болезни сердца. В эксперименте заражение мышей *C. pneumoniae* ведет к инфицированию сосудов путем диссеминации инфицированных макрофагов [4].

Интраназальное инфицирование *C. pneumoniae* белых ново-зelandских кроликов с последующей реинфекцией вызывало утолщение интимы, образование фиброзной бляшки, иногда обнаруживались кальцификаты, напоминавшие атеросклеротические изменения. Наиболее выраженные изменения сосудистой стенки наблюдались у животных, находившихся на обогащенной холестерином диете [19]. Показано, что *in vitro* *C. pneumoniae* способна инфицировать и размножаться в гладкомышечных клетках, эндотелии коронарных артерий и макрофагах человека [8]. Хламидийный липополисахарид стимулирует накопление макрофагами эфиров холестерина в присутствии ЛПНП и индуцирует образование пенистых клеток [17].

Однако, далеко не все авторы подтверждают наличие взаимосвязи *C. pneumoniae* с коронарным атеросклерозом. Тщательно проведенное S.M. Weiss и соавт. исследование 58 биоптатов атеросклеротических бляшек, полученных при атерэктомии у больных ИБС, не выявило *C. pneumoniae* ни в одной из проб. Титры антихламидийных антител (IgG) у 65 больных оказались ниже, чем у 28 человек контрольной группы. Авторы отрицают какую-либо связь *C. pneumoniae* и титров антител к возбудителю с коронарной болезнью в исследуемой популяции больных [49]. Отрицательные результаты были получены и в других работах [9, 20, 39].

Ответом на вопрос о роли инфекции в развитии коронарной болезни сердца и ее осложнений могут послужить результаты недавно проведенных исследований по применению антибиотиков у больных ИБС. Результатом одного из таких исследований, включавшего 213 мужчин, перенесших инфаркт миокарда, были опубли-

кованы Gupta S. и соавт. У всех больных микроиммуофлуоресцентным методом определялись титры антител класса IgG к *C. pneumoniae*. Частота “сердечно-сосудистых событий” (период наблюдения 18±4 мес.) у больных возрастала с ростом титров антител к *C. pneumoniae*. Относительный риск возникновения “сердечно-сосудистых событий” у больных с высокими титрами антител к *C. pneumoniae* в 4 раза превышал этот риск у больных с серонегативной реакцией на *C. pneumoniae*. Риск этих событий в группе больных, получавших азитромицин, не отличался от риска в группе больных с серонегативной реакцией на *C. pneumoniae* и почти в 5 раз был ниже, чем в группе плацебо. Лечение азитромицином сопровождалось значительным снижением титров антител к *C. pneumoniae* ($< 1/16$) у 43% больных и лишь у 10% больных из группы плацебо [13].

Другое исследование ROXIS включало 202 больных с нестабильной стенокардией класса IIIb по Braunwald и инфарктом миокарда без зубца Q. У 47% больных из основной группы и 49% больных из группы плацебо определялась сероположительная реакция на *C. pneumoniae* (титры антител $> 1/64$). 102 больных принимали рокситромицин в дозе 150 мг 2 раза в день в течение 30 дней (минимальный курс лечения — 72 часа) и 100 больных — плацебо. Повторные визиты проводились на 31 день, 90 день и 180 день после начала лечения. Определялись двойные (“смерть” и “инфаркт миокарда”) и тройные (“смерть”, “инфаркт миокарда” и “тяжелая повторная ишемия”) конечные точки. На 31 день число тройных и двойных конечных точек равнялось 9% и 4% в группе плацебо против 2% и 0% в группе рокситромицина ($p = 0,032$ и $0,058$, соответственно). Число тройных и двойных конечных точек в группе плацебо оказалось также выше на 90 день (12,5% и 6,25% против 4,37% и 0%, $p = 0,065$ и $0,029$, соответственно) и на 180 день (14,6% и 7,29% против

8,69% и 2,17%, $p=0,259$ и $0,17$, соответственно). Титры антихламидийных IgG оказались неизменными в группах плацебо и рокситромицина, тогда как уровень С-реактивного протеина снижался в обеих группах, но особенно в группе рокситромицина ($p=0,03$). У больных с сероположительной реакцией на *C. pneumoniae* и повышенным уровнем С-реактивного протеина число "сердечно-сосудистых событий" было значительно выше, чем у больных без антихламидийных антител и с низким значением С-реактивного протеина (43% против 9,1%, $p=0,027$) [14, 15].

Итак, на сегодняшний день существуют достаточно веские аргументы в пользу хламидийного генеза коронарной болезни сердца и ее обострений:

1. Корреляция между заболеваемостью коронарной болезнью сердца и антителами к *Chlamydia pneumoniae*.

2. Высокая частота встречаемости *Chlamydia pneumoniae* в атероматозных участках сосудистого русла по данным методов полимеразной цепной реакции, электронной микроскопии, иммуногистохимии, культуры.

3. Успешное проведение многоцентровых исследований по применению макролидов у больных коронарной болезнью сердца.

4. Ключевые клетки атерогенеза (эндотелий, макрофаги, гладкомышечные клетки) могут быть инфицированы *Chlamydia pneumoniae in vitro*.

5. Положительные результаты экспериментов на животных.

Недостаточно изученным остается вопрос о роли *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в атерогенезе. Некоторыми авторами *H. pylori* рассматривается как вероятный фактор риска коронарного атеросклероза [28, 37]. Однако, в одном

из крупных исследований не было выявлено какой-либо связи между *H. pylori* и коронарной болезнью сердца после поправки на возраст и социальный класс обследованных пациентов [34]. Вместе с тем такая коррекция вовсе не исключает причинную взаимосвязь между *H. pylori* и коронарным атеросклерозом, поскольку *H. pylori* может быть механизмом, посредством которого указанные факторы увеличивают риск коронарной болезни сердца. Предполагавшаяся ранее связь между *H. pylori* и ИБС, обусловленная повышенной концентрацией фибриногена и лейкоцитов [37], в дальнейшем не подтвердилась [34]. В настоящее время считается, что *H. pylori* увеличивает сердечно-сосудистый риск путем стимуляции аутоиммунного процесса. Показано, что *H. pylori* экспрессирует протеин белкового шока (hsp62), который на 75% гомологичен аналогичному протеину человека (hsp60) [6]. S.Sharma и соавт. продемонстрировали, что hsp62 провоцирует аутоиммунный ответ после инфицирования *H. pylori*, стимулируя синтез антител к hsp62. В недавно проведенных исследованиях показана достоверная корреляция между уровнями титров антител к hsp65 и степенью коронарного атеросклероза у 136 пациентов, которым была проведена коронарная ангиография [43]. Успешно проведенная эрадикация *H. pylori* у этих пациентов сопровождалась значительным снижением титров антител к hsp65.

Авторами из Великобритании на 238 больных показано, что атеросклероз мозговых сосудов у лиц с сероположительной реакцией на *H. pylori* встречается достоверно чаще, чем в контроле (58,5% против 44,5%, $p=0,01$), при этом степень стеноза каротидной артерии более выражена

у больных, инфицированных *H. pylori* (37,3% против 27,9%, $p=0,01$) [23]. В другом исследовании, проведенном на 292 больных ИБС с коронарной ангиографией, сообщается, что сероположительная реакция на *H. pylori* встречается у 68% больных, тогда как у лиц без ИБС лишь в 50% случаев ($p=0,003$).

Канадским исследователем Merkle H. показано, что при инфицировании человека *H. pylori* нарушается всасывание фолиевой кислоты, ведущее к снижению активности метионинсинтазы и накоплению гомоцистеина, обладающего токсическим воздействием на клетки эндотелия и являющегося независимым фактором риска атеросклероза [22].

Вместе с тем, далеко не все исследователи подтверждают взаимосвязь *H. pylori* с коронарным атеросклерозом. В простом рандомизированном исследовании MONICA (Шотландия), включавшем 1428 мужчин и женщин в возрасте от 25 до 74 лет, не было выявлено достоверной связи *H. pylori* с коронарной болезнью сердца [27], а выявленная тенденция скорее объясняется более выраженной ассоциацией *H. pylori* с возрастом и социальным классом исследуемых.

Таким образом, вопрос о том, являются ли *C. pneumoniae* и *H. pylori* "невинными свидетелями" коронарной болезни сердца и атеросклероза вообще или сами вызывают повреждение эндотелия, гладкомышечных клеток, гиперкоагуляцию и активацию макрофагов, остается неясным. Метод, который сможет дать определенный ответ на этот вопрос — дальнейшие рандомизированные проспективные исследования эффекта антибиотиков у больных коронарной болезнью сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson J.L., Carlquist J.F., Muhlestein J.B. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 32. — P. 35-41.
2. Berk B.C., Weintraub W.C., Alexander R.W. // *Am. J. Cardiol.* — 1990. — Vol. 65. — P. 168-172.
3. Birnie D.H., Holme E.R., McKay I.C. et al. // *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19. — P. 387-394.
4. Campbell L.A., Moazed T.C., Kuo C.C. et al. // *Proc. Third Eur. Soc. Chlam. Res.* — 1996. — Vol. 3. — P. 106 (Abst.).

5. Danesh J., Collins R., Peto R. // *Lancet*. — 1997. — Vol. 350. — P. 430-436.
6. Evans D.J., Evans D.J., Engstrand L.M. et al. // *Infect. Immun.* — 1992. — Vol. 60. — P. 2125-2127.
7. Fryer R.H., Schwobe E.P., Woods M.L. et al. // *J. Investig. Med.* — 1997. — Vol. 45. — P. 168-174.
8. Gaydos C.A., Summersgill J.T., Sahney N.N. et al. // *Infect. Immunity*. — 1996. — Vol. 64. — P. 1614-1620.
9. Gloria Breceda F., Meaney Mendiola E., Valero Elizondo G. et al. // *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* — 1997. — Vol. 67. — P. 17-23.
10. Grayston J.N., Kuo C.C., Wang S.P. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — Vol. 315. — P. 161-168.
11. Grayston J.N., Kuo C.C., Campbell L.A. et al. // *Int. J. Syst. Bacteriol.* — 1989. — Vol. 39. — P. 88-90.
12. Grayston J.N., Campbell L.A., Kuo C.C. et al. // *J. Infect. Dis.* — 1990. — Vol. 161. — P. 618-625.
13. Gupta S., Leatham E.W., Carrington D. et al. // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96. — P. 404-407.
14. Gurfinkel E., Bozovich G., Daroca A. et al. // *Lancet*. — 1997. — Vol. 350. — P. 404-407.
15. Gurfinkel E., Bozovich G., Beck E. et al. // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 20. — P. 121-127.
16. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D.M. et al. // *Lancet*. — 1997. — Vol. 349. — P. 462-466.
17. Kalayoglu M.V., Birne G.I. // *Infect. Immun.* — 1998. — Vol. 66. — P. 5067-5072.
18. Kuo C.C., Campbell L.A. // *Mol. Med. Today*. — 1998. — Vol. 4. — P. 426-430.
19. Laitinen K., Laurila A., Pyhala L. et al. // *Infect. Immun.* — 1997. — Vol. 65. — P. 4832-4835.
20. Lindholt J.S., Ostergard L., Henneberg E.W. et al. // *Eur. J. Endovasc. Surg.* — 1998. — Vol. 15. — P. 161-164.
21. Lip G.Y.H., Beevers D.G. // *Lancet*. — 1997. — Vol. 350. — P. 378-379.
22. Markle H.V. // *Med. Hypotheses*. — 1997. — Vol. 49. — P. 289-292.
23. Markus H.S., Mendall M.A. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1998. — Vol. 64. — P. 104-107.
24. Maseri A. *Ischemic Heart Disease. A rational basis for clinical practice and clinical research*. — New York: Churchill Livingstone, 1995. — P.237-301.
25. Maseri A. // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 20. — P. 89-92.
26. Mazzoli S., Tofani N., Semplici F. et al. // *Am. Heart J.* — 1998. — Vol. 135. — P. 15-20.
27. McDonagh T.A., Woodward M., Morrison C.E. et al. // *Eur. Heart J.* — 1997. — Vol. 18. — P. 1257-1260.
28. Mendall M.A., Goggin P., Levy J et al. // *Br. Heart J.* — 1994. — Vol. 71. — P. 437-439.
29. Mendall M.A., Carrington D., Strachan D.P. et al. // *J. Infect.* — 1995. — Vol. 30. — P. 121-128.
30. Mendall M.A., Patel P., Ballam L. et al. // *Br. Med. J.* — 1996. — Vol. 312. — P. 1061-1065.
31. Miettinen H., Lehto S., Saikku P. et al. // *Eur. Heart J.* — 1996. — Vol. 17. — P. 682-688.
32. Miyashita N., Toyota E., Sawayama T. et al. // *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19. — P. 971.
33. Muhlestein J.B., Hammond E.H., Carlquist J.F. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1996. — Vol. 27. — P. 1555-1561.
34. Murray L.J., Bamford K.B., O'Reilly P.J.D. et al. // *Br. Heart J.* — 1995. — Vol. 74. — P. 497-501.
35. Neri Sernery G.G., Abbate R., Gori A.M. et al. // *Circulation*. — 1992. — Vol. 86. — P. 790-797.
36. Ossewaarde J.M., Feskens E.L., De Vries A. et al. // *Epidemiol. Infect.* — 1998. — Vol. 120. — P. 93-99.
37. Patel P., Mendall M.A., Carrington D. et al. // *Br. Med. J.* — 1995. — Vol. 311. — P. 711-714.
38. Persson K., Boman J. // *Lakartidningen*. — 1998. — Vol. 95. — P. 2334-2336.
39. Peterson D.L., Hall J., Rasmussen S.J. et al. // *Pathology*. — 1998. — Vol. 30. — P. 169-172.
40. Ridker P.M. // *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19. — P. 1-3.
41. Rosengren A., Wilhelmsen L. // *J. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 239. — P. 499-507.
42. Saikku P., Mattila K., Nieminen M.S. et al. // *Lancet*. — 1988. — Vol. 2. — P. 983-986.
43. Sharma S.A., Miller G.G., Perez-Perez G.I. et al. // *Clin. Exp. Immunol.* — 1994. — Vol. 97. — P. 126-132.
44. Shor A., Kuo C.C., Patton D.L. // *S. Afr. Med. J.* — 1992. — Vol. 82. — P. 158-161.
45. Sutton G.C., Morrissey R.A., Tobin J.R. et al. // *Circulation*. — 1967. — Vol. 36. — P. 830-838.
46. Thom D.H., Wang S.P., Grayston J.T. et al. // *Arterioscler. Thromb.* — 1991. — Vol. 11. — P. 547-551.
47. Thom D.H., Grayston J.T., Siscovick D.S. et al. // *JAMA*. — 1992. — Vol. 268. — P. 68-72.
48. Vallance P., Collier J., Bhagat K. // *Lancet*. — 1997. — Vol. 349. — P. 1391-1392.
49. Weiss S.M., Roblin P.M., Gaydos C.A. et al. // *J. Infect. Dis.* — 1996. — Vol. 173. — P. 957-962.

Адрес для переписки: 310039, г. Харьков,
пр. Постышева, 2-а. Тел. (0572) 72-61-05.
Украинский НИИ терапии АМН Украины

Поступила в редакцию 20.05.1999 г.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

О.Я.Бабак, В.А.Игнатов*, А.В.Жмура

Украинский научно-исследовательский институт терапии АМН Украины
Украинское представительство компании "Рон Пуленк Рорер"*

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит; ингибиторы ретровертазы; эссенциальные фосфолипиды

Описаны современные подходы к фармакотерапии хронических вирусных гепатитов — весьма распространенных заболеваний, вызываемых гепатотропными вирусами В, С, D. В настоящее время выбор тактики индивидуально ориентированной, дифференцированной терапии хронического вирусного гепатита является основной и достаточно сложной задачей для врача, особенно с учетом ограниченности арсенала используемых для этих целей лекарственных средств и отсутствия надежных клинических критериев оценки их эффективности. Подробно рассмотрены механизм действия, показания, противопоказания, побочные действия интерферонов, ингибиторов ретровертазы, эссенциальных фосфолипидов. Описаны технологии лечения больных, слабо поддающихся комплексной терапии, включающей альфа-интерферон и ламивудин, приводятся собственные результаты наблюдения и лечения данной группы больных. Предложенные новые технологии лечения больных с хроническими вирусными гепатитами рассматриваются как один из вариантов повышения эффективности и безопасности лечения "проблемных" больных, резистентных к обычным методам медикаментозной и немедикаментозной терапии.

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) представляют собой наиболее распространенные, характеризующиеся серьезным прогнозом заболевания. Одной из основных причин их формирования являются гепатотропные вирусы В, С, D. Причем, ХВГС отводится основная роль в развитии хронических вирусных заболеваний печени. Например, в США число больных и носителей вируса гепатита С достигает 4,5 млн. человек [1, 2, 3], а вирусная инфекция гепатита В входит в первые 10 причин смертности населения [4]. Все это указывает на чрезвычайную актуальность проблемы ХВГ. В то же время подходы к эффективной терапии этих заболеваний продолжают оставаться краеугольным камнем современной гепатологии. Арсенал используемых для этих

целей лекарственных средств, а также отсутствие надежных критериев оценки их эффективности диктует необходимость поиска новых и усовершенствования существующих технологий лечения этих заболеваний. В настоящее время выбор тактики индивидуально ориентированной, дифференцированной терапии ХВГ является основной и достаточно сложной задачей для врача. Еще совсем недавно практикующий врач при принятии решения о назначении лекарственных препаратов таким больным ориентировался главным образом на показатели биохимических и морфологических параметров, отражающих состояние печени пациента. В соответствии с новыми рекомендациями приоритет отдан этиологии гепатита и оценки активности инфекционного процес-

са, в частности, репликативной активности вируса [5].

Следовательно, при назначении терапии больным ХВГ необходимо учитывать этиологию заболевания, фазу развития вирусной инфекции, степень активности патологического процесса, его тяжесть течения и эффективность предшествующей терапии. При этом необходимо подавить вирусную инфекцию, уменьшить воспалительно-некротические изменения в печени, оптимизировать активность гуморального и клеточного иммунитета макроорганизма.

Современные технологии фармакотерапии ХВГ предусматривают использование лекарственных средств различной направленности, воздействующих на основные звенья патогенеза заболевания.

Ключевыми препаратами в лечении ХВГ в фазе репликации вируса являются интерфероны, предназначение которых заключается в полном подавлении репликации вируса гепатита В, что служит неперенным условием

О.Я.Бабак — доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии Украинского НИИ терапии АМН Украины (г. Харьков)

В.А.Игнатов — руководитель Украинского представительства компании "Рон Пуленк Рорер" (г. Киев)

прекращения прогрессирования патологических изменений в печени. Препаратами выбора в данном случае могут быть альфа-интерфероны, которые лицензированы во всем мире в качестве средства этиотропной терапии при ХВГВ.

Механизм действия интерферона состоит в ингибировании синтеза специфических макромолекул, участвующих в репликации компонентов вируса и сборе полного вириона, повышении активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета, направленных на нейтрализацию вируса или на уничтожение пораженных им клеток печени, а также антипролиферативное действие на ряд возможных неопластических процессов. Кроме того, альфа-интерферон повышает экспрессию антигенов 1 класса HLA-системы и активизирует цитотоксические Т-лимфоциты.

Показаниями для назначения альфа-интерферона могут служить: наличие маркеров репликации вирусов; короткий анамнез заболевания; высокая ферментемия; наличие лобулярных и перипортальных некрозов; низкий уровень сывороточной ДНК вируса гепатита В; отсутствие суперинфицирования вирусом гепатита D.

Основными противопоказаниями к назначению альфа-интерферонов являются гиперчувствительность к препарату, наличие тяжелой печеночно-клеточной недостаточности, в частности, развитие цирроза печени, беременность, лейко- и тромбоцитопения. Особой осторожности при лечении альфа-интерферонами следует придерживаться при наличии у больных ХВГ сопутствующих заболеваний почек, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, психических нарушений, аутоиммунных заболеваний, бронхиальной астмы. Препараты интерферона назначают внутримышечно или подкожно в дозе 3–5 МЕ/сут. три раза в неделю в течение 6 месяцев. Такая схема лечения при ХВГВ рассматривается как “золотой стандарт” [6].

Основными проблемами интерферонотерапии можно считать не-

достаточную эффективность, не превышающую 40% даже при тщательном отборе больных, высокую частоту побочных эффектов, большинство из которых, однако, не требуют отмены терапии, высокую стоимость курса лечения. Попытки комбинировать альфа-интерферон с другими противовирусными агентами часто наталкиваются на увеличение частоты побочных эффектов при незначительном повышении эффективности. Резистентность к интерферону значительной части больных ХВГВ обусловила необходимость поиска неинтерфероновой терапии для их лечения [7].

Перспективным противовирусным препаратом для лечения ХВГВ можно считать ингибитор ретровертазы, синтетический аномальный нуклеозид, 3 тиацитидин — ламивудин (зеффикс). Первоначально препарат был синтезирован как ингибитор вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Ламивудин в комбинации с азодитидином и индинавиром был предназначен для базовой терапии пациентов с ВИЧ/СПИД-инфекцией. В исследованиях *in vitro* ламивудин по ингибирующей активности в отношении репликации вируса гепатита В в 4 раза превосходил фамцикловир. В многочисленных коротких и продолжительных исследованиях было установлено, что ламивудин снижает уровень циркулирующей HBV-ДНК менее порога определения. При этом улучшаются гистологические показатели у большинства пациентов с ХВГВ [8, 9]. Ламивудин был с успехом использован при лечении больных ХВГВ при заражении мутантными штаммами вируса ГВ [10, 11, 12].

При сочетании ламивудина и альфа-интерферона эффективность терапии у больных ХВГВ не повышается, что позволило ряду исследователей рекомендовать нуклеозидный аналог в качестве монотерапии у больных с интерферонорезистентностью [13, 14, 15, 16].

В то же время в ряде исследований была показана возможность развития устойчивости к действию ламивудина. Механизм ее

пока недостаточно изучен. По мнению специалистов, в основе устойчивости лежит мутация полимеразы вируса вследствие чего препарат не может блокировать ее активность. Результаты исследований *in vitro* позволяют сделать вывод о том, что мутация полимеразы резко снижает репликативную активность вируса, однако продукция отдельных вирусных компонентов не страдает. Поэтому некоторые исследователи предлагают продолжать противовирусную терапию даже при наличии устойчивых штаммов, поскольку возможно замедление прогрессирования морфологических изменений и даже улучшение гистологической картины в печени [17].

В отличие от хронического гепатита В, терапевтическая эффективность ламивудина при ХВГС не получила подтверждения. Для последнего препаратом, не имеющим сегодня альтернативы является альфа-интерферон [18, 19]. Однако стабильных положительных результатов лечения интерфероном при ХВГС удается достичь не более чем у 25% [20–23], а у пожилых больных — всего у 10% [24]. Существующие критерии прогнозирования ответа пациентов с ХВГС на лечение интерфероном недостаточно информативные. В качестве маркера возможного отсутствия ответа на терапию интерфероном может быть использована сывороточная концентрация РНК ВГС. Оптимальным временем для оценки прогноза лечения интерфероном являются 12 недель. Учет этого фактора дает возможность определить отсутствие эффекта от лечения и прекратить использование интерферона у 75% пациентов уже на 12-й неделе, что позволяет снизить его общую стоимость.

Предпринята попытка преодоления резистентности HCV к интерферону путем значительного увеличения дозировки — разовых доз и продолжительности курсов. Рекомендовано увеличение дозы альфа-интерферона до 10 млн. МЕ в сутки.

Публикации последних лет свидетельствуют о практически по-

всеобщем отказе от 6-ти месячного курса интерферонотерапии при ХВГС. Рекомендуется проводить лечение не менее 12 мес., а в ряде случаев — 18 и даже 24 мес. Такая программа, в определенной мере, может способствовать достижению положительных результатов. В основном это может иметь отношение к уменьшению количества рецидивов у транзиторных респондентов. У больных, у которых реакция на интерферон при традиционной программе лечения отсутствовала, результаты лечения практически не изменились. Кроме того, приходится учитывать и то, что высокие дозы интерферона и столь продолжительные курсы усиливают вероятность его побочного действия. Немаловажным следует считать и значительное удорожание курса лечения.

Сложным и неясным остается вопрос о повторном проведении курса терапии альфа-интерфероном у пациентов с ХВГС, у которых не удалось достигнуть стабильного положительного ответа после одного стандартного цикла применения интерферона. Как показали результаты исследования, положительный отклик пациентов на проведение повторного курса терапии наблюдался только при увеличении дозы или длительности лечения и только у некоторых пациентов с рецидивами или у тех, которые прервали по какой-либо причине первый курс интерферонотерапии. Использование возможных предикторов положительного ответа на терапию интерфероном, в частности сывороточные РНК и генотип вируса гепатита С, оказались не достоверными [25-30].

Исходя из вышеизложенного, следует заметить, что вне лечения остается большая часть больных ХВГС, у которых прогнозируется отсутствие или транзиторная реакция на интерферон. В своем большинстве, по всем параметрам оценки, они представляют более тяжелую группу больных, которые особенно нуждаются в лечении, в частности, противовирусной терапии с целью по-

давления активного инфекционного процесса.

Проблема подхода к лечению отрицательных и слабых респондентов не получила в литературе достаточного освещения.

Продолжается поиск новых технологий лечения ХВГ, особенно для тех больных, которые не поддаются лечению интерфероном. Привлекательными в этом плане могут быть результаты, полученные при использовании эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) у 2533 пациентов с ХГ в течение 3-14 месяцев, принимавших участие в 69 клинических исследованиях. Полученные результаты до и после 6 месяцев лечения ЭФЛ доказали, что терапия достоверно улучшает гистологические параметры ткани печени в сравнении с плацебо.

У пациентов с ХАГ HBsAg⁺ наблюдалось улучшение как гистологических, так и иммунологических параметров в случае применения ЭФЛ в течение 12 месяцев. После окончания лечения ЭФЛ интралобулярный некроз и воспалительные реакции в портальной области у пациентов основной группы достоверно уменьшились в сравнении с пациентами контрольной группы, получавшей плацебо.

Недавно в мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании была проведена оценка эффективности комплексной терапии ЭФЛ и альфа-интерферона у пациентов с ХВГВ и ХВГС [31].

Пациенты основной группы получали 5 млн. МЕ при гепатите В и 3 млн. МЕ при гепатите С альфа-интерферон 3 раза в неделю в течение 24 недель, соответственно, в сочетании с эссенциале по 2 капсулы 3 раза в день. Пациенты группы сравнения получали альфа-интерферон и плацебо.

К концу курса лечения было отмечено снижение уровня АЛТ более чем на 50% в сравнении с исходным показателем в обеих группах. После окончания лечения интерфероном пациентам обеих групп со сниженными АЛТ более 50% от исходных назначи-

ли дополнительный прием эссенциале или плацебо, соответственно, еще в течение 24 недель.

После 24 недель лечения биохимический ответ изменялся (снижение уровней АЛТ более чем в два раза был отмечен у 71% пациентов, принимавших эссенциале, и только у 56% — принимавших плацебо), причем, эффект от терапии эссенциале был выше у пациентов с гепатитом С.

Продолжение приема эссенциале после окончания курса интерферонотерапии снижало вероятность клинического рецидива заболевания.

В отличие от интерферона и других противовирусных препаратов применение эссенциале сопровождалось незначительными побочными эффектами и очень хорошо переносилось больными.

Десятилетний опыт наблюдения за больными ХВГ в отделении гастроэнтерологии Института терапии АМН Украины согласуется с результатами многоцентровых испытаний комплексной терапии ЭФЛ и альфа-интерфероном у пациентов с ХВГВ и ХВГС [32]. Включение в программу терапии эссенциале способствовало значительному улучшению самочувствия пациентов, уменьшению размеров печени. При этом регистрировался выраженный биохимический ответ в виде уменьшения либо нормализации цитолитических ферментов, уровня сывороточных маркеров альтеративной фазы воспалительного процесса. Клинико-биохимическое улучшение подтверждалось морфологическими исследованиями биоптатов печени этих пациентов, в которых значительно уменьшались гистологические признаки активности заболевания, наблюдалось восстановление целостности мембран гепатоцитов. После прекращения интерферонотерапии дальнейший прием эссенциале уменьшал вероятность рецидива заболевания.

Перечисленные эффекты эссенциале обуславливают целесообразность его использования с целью уменьшения активности воспалительного процесса в ткани печени, моделирования противо-

вирусного эффекта альфа-интерферона при лечении ХВГ.

Новая технология лечения ХВГС может быть схематически представлена следующим образом: вначале назначается альфа-интерферон по 3 миллиона единиц 3 раза в неделю совместно с эссенциале по 2 капсулы 3 раза в день в течение 24 недель, после чего проводится оценка эффективности проводимой терапии. В случае

нормализации уровня аминотрансфераз продолжают лечение по предыдущей схеме еще в течение полугода. Если уровень аминотрансфераз снизился, но не достиг нормы, дозу интерферона увеличивают вдвое и продолжают лечение совместно с эссенциале в течение 6-12 месяцев. Если уровень цитолитических ферментов остается на исходном уровне, противовирусная терапия бесперспек-

тивна. В данном случае необходимо прибегнуть к стандартной симптоматической терапии.

Таким образом, предложенные новые технологии лечения ХВГ являются одним из возможных вариантов повышения ее эффективности и безопасности у обширного контингента так называемых "проблемных больных", которые резистентны к общепринятым методам лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. *Хронические гепатиты*. — К.: Блиц-Принт АО Изд-во "Блиц-Информ", 1999. — 208 с.
2. Alter H.J. // *Blood*. — 1995. — Vol. 85, №7. — P. 1681-1695.
3. Bain V.G. // *Transplantation*. — 1996. — Vol. 62, №10. — P. 1456-1462.
4. Bartholomew M.M. // *Lancet*. — 1997. — Vol. 349, №9044. — P. 20-22.
5. Bhattacharya I. // *Lancet*. — 1997. — Vol. 349, №9057. — P. 1002.
6. Carman W.F., Thomas H.C. *Implications of genetic variation on the pathogenesis of hepatitis B virus infection*. — *Arch. Viron.* — 1993. — Suppl. 8. — P. 143-154.
7. Colledge D., Locarnini S., Shaw T. // *Hepathology*. — 1997. — Vol. 26, №1. — P. 216-225.
8. Colquhoun S.D. // *Arch. Surg.* — 1996. — Vol. 131, №1. — P. 18-23.
9. Dienstag J.L., Perrillo R.P., Schiff E.R. et al. // *Hepathology*. — 1994. — Vol. 20. — P. 199A (Abst. 412).
10. Douds A.C., Joseph A.E., Finlayson C., Maxwell J.D. // *Gut*. — 1995. — Vol. 37, №4. — P. 574-576.
11. Douglas D.D., Rakela J., Kin H.J. et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — Vol. 38, №4. — P. 101-107.
12. Everhart J.E., Hoofnagle J.H. // *Gastroenterology*. — 1992. — Vol. 103, №5. — P. 1692-1706.
13. Fontana R.J., Lok A.S.E. // *Hepathology*. — 1997. — Vol. 26, №1. — P. 234-237.
14. Fried M.W., Hoofnagle J.H. // *Semin. Liver Dis.* — 1995. — Vol. 15, №1. — P. 82-91.
15. Fridlander L., Van Thiel D.H., Faruki H. et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 1996. — Vol. 41, №8. — P. 1678-1682.
16. Guilhot S. // *Amer. J. Pathol.* — 1996. — Vol. 148, №3. — P. 801-814.
17. Hoofnagle J.H., Di Bisceglie A.M. // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336, №5. — P. 347-356.
18. Lai C.-L., Ching C.-K., Tung A.K.-M. et al. // *Hepathology*. — 1997. — Vol. 25, №1. — P. 241-248.
19. Ling R., Murimer D., Ahmed M. et al. // *Hepathology*. — 1996. — Vol. 24, №1. — P. 711-713.
20. Marinos G., Naoumov N.V., Williams R. // *Hepathology*. — 1996. — Vol. 24, №5. — P. 991-996.
21. Marwick C. // *JAMA*. — 1997. — Vol. 277, №16. — P. 1268-1269.
22. Niedetau C.U. // *Матер. симпозиума "Эссенциальные фосфолипиды в лечении поражений печени"*. — Третья Росс. гастроэнтерол. неделя 15-22 ноября 1997. — М., 1997. — С. 13-15.
23. Olynyk J.K., Bacon B.R. // *Postgrad. Med.* — 1995. — Vol. 98, №1. — P. 79-92.
24. Piccinino F., Felaco F.M., Aprea L. et al. // *Arch. Virol.* — 1993. — Suppl. 8. — P. 257-263.
25. Poynard T., Leroy V., Cohard M. et al. // *Hepathology*. — 1996. — Vol. 24. — P. 778-789.
26. Reichard O., Glauman H., Fryden A. et al. // *Hepathology*. — 1995. — Vol. 21, №4. — P. 918-922.
27. Saracco G., Rosina F., Abate M.L. et al. // *Hepathology*. — 1993. — Vol. 18, №6. — P. 1300-1305.
28. Schnittman S.M. // *Clin. Infect. Dis.* — 1996. — Vol. 23, №3. — P. 638-639.
29. Sharara A.J., Hunt C.M., Hamilton J.D. // *Ann. Inter. Med.* — 1996. — Vol. 125. — P. 658-668.
30. Trautwein C., Manns M.P. // *Internist*. — 1995. — Vol. 36. — S. 668-676.
31. Yuki N., Hayashi N., Kasahara A. et al. // *J. Hepathol.* — 1995. — Vol. 22, №4. — P. 457-463.

Адрес для переписки: 310039, г. Харьков, ул. Постышева, 2-а. Тел. (0572) 72-18-08. Украинский НИИ терапии АМН Украины

Поступила в редакцию 19.05.1999 г.

СУЧАСНА КОНЦЕПЦІЯ ПЕРОРАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА ЙОГО СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ

В.В.Полторак, Н.І.Горбенко

Український науково-дослідний інститут фармакоterapiї ендокринних захворювань

Ключові слова: цукровий діабет; судинні ускладнення; антидіабетичні препарати

Наведені літературні дані та результати власних досліджень стосовно основних напрямків пероральної фармакоterapiї цукрового діабету та його судинних ускладнень. Обговорюється механізм дії, терапевтична ефективність та можливі побічні властивості існуючих і перспективних антидіабетичних препаратів. Підкреслюється необхідність застосування альтернативної пероральної терапії, крім глікемічного контролю, яка блокує головні патогенетичні процеси (неферментативне глікозилювання, поліоловий шлях та оксидативний стрес) з метою попередження та гальмування розвитку діабетичних ангіопатій. Обґрунтована перспективність застосування похідних янтарної кислоти з метою первинної, вторинної та третинної профілактики цукрового діабету.

Цукровий діабет визнаний глобальною медико-соціальною проблемою наступного століття на підставі епідемічного характеру розповсюдження цього захворювання, яке займає 7 місце серед головних причин смертності населення в більшості країн світу [41].

Сформульована в останні роки мультигенна концепція розвитку цукрового діабету дозволила відійти від "глюкоцентричної" теорії, яка панувала в терапії захворювання протягом багатьох років, та обґрунтувати нові підходи до його лікування. Згідно з останніми пріоритет належить антидіабетичним препаратам, які не обмежуються гіпоглікемічним ефектом, а блокують суттєві патогенетичні ланки захворювання.

Існуючий на сьогодні спектр пероральних антидіабетичних засобів можна розподілити на дві групи: препарати, які поліпшують глікемічний контроль у хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет (ІНЗЦД), та лікарські засоби, що попереджають розвиток та прогресування мікро- і макроангіопатій. Причому, деякі фармакологічні агенти за харак-

тером дії належать відразу до обох вищезазначених груп.

Гіпоглікемічні препарати

Тривалий час поняття "антидіабетичний" препарат було синонімом до "гіпоглікемічного", тобто включало лише ті препарати, які знижували вміст цукру в крові і забезпечували поліпшення глюкозного гомеостазу. Виходячи з того, що гіперглікемія у хворих на ІНЗЦД є результатом цілої низки метаболічних порушень, в основі яких лежать патологічні зміни в секреції та дії інсуліну [7], цукрознижуючі препарати можуть діяти за одним або відразу за кількома напрямками, які наведені в таблиці.

Слід зауважити, що хворі на ІНЗЦД мають підвищений у порівнянні з нормою рівень цукру в крові як натщесерце, так і після прийому їжі, що зумовлює необхідність корекції як базальної, так і постпрендіальної гіперглікемії, яку визначають провідним фактором ризику серцево-судинної патології [10].

Інгібітори α -глюкозидази

Серед препаратів, які гальмують абсорбцію вуглеводів в ки-

шечнику, найбільшого поширення набули інгібітори α -глюкозидази — ферменту, який забезпечує розщеплення крохмалю (акарбоза, воглібоза, міглітол) [20]. Терапевтичний ефект цих сполук проявляється в тому, що внаслідок їх застосування у хворих на ІНЗЦД спостерігається: значне зниження постпрендіальної глікемії (на 3 ммоль/л протягом 1-3 год.); помірне падіння концентрації цукру в крові натщесерце (приблизно на 1 ммоль/л); зниження рівня глікозилизованого гемоглобіну на 0,65-1%; зменшення концентрації інсуліну в плазмі після вуглеводного навантаження на 20-25% за умов його незмінного рівня натщесерце [5].

Максимальна активність акарбози та міглітолу спостерігається при їх застосуванні в дозі 100 мг тричі на добу. Основним побічним ефектом α -глюкозидазних інгібіторів є гастроінтестинальний ефект внаслідок їх фармакологічної дії [23].

На сьогодні інгібітори α -глюкозидази є препаратами першого вибору для зниження постпрендіальної гіперглікемії у хворих на ІНЗЦД.

Сульфаніламідні цукрознижуючі препарати

Лідерами в цукрознижуючій терапії з 1950 року і дотепер зоста-

Головні напрямки пероральної фармакологічної корекції гіперглікемії

№ п/п	Напрямки	Препарати
1	Зміна абсорбції вуглеводів	Гуар гум, α -глюкозидазні інгібітори (акарбоза, міглітол), метформін
2	Підвищення секреції інсуліну	Сульфаніламід, антагоністи α -адренергічних рецепторів, гастроінтестинальні гормони
3	Зниження продукції глюкози в печінці	Інгібітори ліполізу, інгібітори окислення жирних кислот, інгібітори дії глюкагону, інгібітори ферментів глюконеогенезу
4	Посилення дії інсуліну	Сульфаніламід, метформін, тiazолідиніони

ються сульфаніламідні препарати (СП). Це єдиний клас гіпоглікемічних сполук, що має власний рецептор на плазматичній мембрані, при зв'язуванні з яким згинаються АТФ-чутливі K^+ -канали з наступною деполяризацією мембрани та екзоцитозом інсуліну [3]. Слід відзначити, що, стимулюючи секрецію інсуліну, СП не впливають на процеси синтезу гормону [14].

Особливості лікування хворих на ІНЗЦД за допомогою СП полягають в тому, що, по-перше, ефективно зниження гіперглікемії (падіння $Hb1c$ на 2-2,5%) спостерігається у 70-75% пацієнтів із щойно встановленим діагнозом; по-друге, вторинна сульфаніламідорезистентність виникає у 3-5% хворих щорічно і, ймовірно, є результатом погіршення функції панкреатичних бета-клітин; по-третє, гіпоглікемія належить до найважливого ускладнення терапії; по-четверте, небажаним у застосуванні практично всіх СП залишається збільшення ваги тіла хворих; по-п'яте, хронічна стимуляція бета-клітин може призвести до їх прискореного виснаження та посилення інсулінової недостатності, а збільшення секреції незрілими клітинами проінсуліну та спліт-проінсуліну — до підвищення ризику атерогенезу [18, 27].

З моменту відкриття цукрознижуючих СП постійно йде процес їх удосконалення в напрямку підвищення ефективності та нешкідливості. Так, СП другої генерації (глібенкламід, гліклазид, гліпізид) притаманний більш виразний гіпоглікемічний потенціал в порівнянні з СП першої генерації (толбутамід, хлопропамід), хоча вони і не відрізняються від них за

частотою розвитку вторинної сульфаніламідорезистентності [36].

На сьогодні завершені клінічні дослідження СП третьої генерації — глімепериду (амарилу), які мають різні з глібенкламідом місця зв'язування на сульфаніламідному рецепторі [22]. Перевагою цього препарату над іншими СП є те, що цукрознижуючий ефект за умов його застосування в дозі 1-6 мг/кг на добу настає швидше і продовжується довше з меншим ризиком розвитку гіпоглікемії, що зумовлено відсутністю гіпоглікемічного ефекту у його метаболітів. На фоні лікування препаратом також спостерігається більш низький рівень інсуліну в сироватці крові, що зменшує ризик атерогенезу. Крім того, на відміну від глібенкламіду, глімеперид не впливає на процеси вазодилатації в зв'язку з меншою спорідненістю до судинних АТФ-чутливих K^+ -каналів і таким чином не викликає побічного кардіоваскулярного ефекту [10].

Незважаючи на широкий спектр СП, вибір лікарського засобу для зниження гіперглікемії у конкретного хворого повинен відбуватися з урахуванням таких параметрів, як швидкість прояву та тривалість цукрознижуючої дії, шляхи метаболізму та екскреції, а також профіль можливих побічних ефектів.

Несульфаніламідні інсулінові секретогени

Одним з напрямків у створенні нових інсулінових секретогенів є дослідження сполук, які мають подібний до СП механізм дії, але відрізняються від них за хімічною будовою. Заслужує на увагу група похідних меглітиніду, який струк-

турно схожий на несульфаніламідну частину глібенкламіду [27]. Серед них першим препаратом, що надійшов до Європейського фармацевтичного ринку, став репаглінід, який регулює АТФ-чутливі K^+ -канали, зв'язуючись з відмінними від СП точками на плазматичній мембрані бета-клітин [13]. Репаглінід переважає глібенкламід за ступенем зниження постпрендіальної гіперглікемії, але де що поступається йому за впливом на рівень базальної гіперглікемії. Нетривала дія цього препарату забезпечує йому низький ризик розвитку гіпоглікемії, а невеликий відсоток екскреції репаглініду нирками (6%) робить його привабливим пероральним препаратом для лікування хворих на ІНЗЦД з нирковою недостатністю [39].

Бігуаніди

Зважаючи на патогенез ІНЗЦД корекція його метаболічних порушень повинна бути спрямована не тільки на підвищення секреції інсуліну, а також і на зниження резистентності до гормону. Дію групи препаратів, здатних покрити дію інсуліну, можна віднести бігуаніди. Найбільший інтерес серед них викликає метформін, який знижує концентрацію цукру в крові хворих на ІНЗЦД переважно за рахунок підвищення чутливості печінки та периферичних тканин до інсуліну, не впливаючи на секрецію гормону [11]. Перелік можливих проявів антидіабетичної дії метформіну включає зниження гастроінтестинальної абсорбції вуглеводів; посилення процесів глюкозної утилізації в м'язах та периферичних тканинах зменшення продукції глюкози п

чінкою; посилення дії інсуліну, підвищення кількості інсулінових рецепторів на плазматичній мембрані; збільшення числа глюкозних транспортерів в інсулін-чутливих клітинах; поліпшення ліпідного та фібринолітичного профілю [29].

Метформін викликає подібний до СП цукрознижуючий ефект, але на відміну від останніх не призводить до збільшення ваги хворих, підвищення концентрації інсуліну та С-пептиду в плазмі, а також не викликає гіпоглікемії [38].

Найсерйознішим ускладненням бігуанідної терапії залишається лактацидоз, але у випадку з метформіном його ризик суттєво знижений через невисокий ступінь кумуляції препарату в організмі [11].

Метформін розглядають як препарат першого вибору для лікування хворих на ІНЗЦД з ожирінням та/або з наявністю дисліпідемій на ранніх етапах захворювання в якості монотерапії або в комбінації з СП. На пізніх стадіях ІНЗЦД метформін може бути рекомендований для зниження дози інсуліну, необхідної для забезпечення глікемічного контролю [31].

Тіазолідиндіони

В останній час велика увага приділяється розробці принципово нового класу лікарських засобів, які посилюють дію інсуліну. Це похідні тіазолідиндіонів (троглітазон, розиглітазон, піоглітазон), які згідно з експериментальними та клінічними дослідженнями прискорюють утилізацію глюкози периферійними тканинами шляхом підвищення глікогенсинтетазної активності та пригнічують глюконеогенез у печінці, що призводить до зниження концентрації інсуліну в плазмі [32]. Крім того, при лікуванні тіазолідиндіонами спостерігається зменшення концентрації тригліцеридів та артеріального тиску [34]. Незважаючи на те, що за цукрознижуючим ефектом ця група сполук поступається СП та бігуанідам, вони є унікальними за своєю здатністю покращувати чутливість до інсуліну навіть у осіб, які не страж-

дають на цукровий діабет. Механізм їх дії ще до кінця не з'ясований. Вважають, що тіазолідиндіони діють на генному рівні, знижуючи утворення онконекротичного фактора або його активності, що покращує передачу інсулінового сигналу [23].

Після завершення широкомасштабних клінічних досліджень, які дозволять встановити нешкідливість та ефективність застосування тіазолідиндіонів, вони можуть стати препаратами першого вибору для лікування інсулінорезистентних станів та ІНЗЦД.

Препарати, що гальмують розвиток та прогресування діабетичних ангіопатій

Результати багатоцентрових клінічних досліджень підтвердили вірність припущення, що гіперглікемія є основним індукуючим фактором в розвитку діабетичних мікроангіопатій, а інтенсивний глікемічний контроль дозволяє загальмувати клінічну маніфестацію ретинопатії, нефропатії та нейропатії у хворих на ІНЗЦД [37].

В той же час досягнення стану, близького до нормоглікемії, на практиці виявляється досить складним завданням і пов'язане з підвищеним ризиком гіпоглікемії, що свідчить про необхідність застосування альтернативної превентивної терапії. Її мета полягає в блокуванні основних патофізіологічних механізмів, що призводять до розвитку діабетичних судинних ускладнень.

Гіперглікемія, очевидно, ушкоджує тканини через такі біохімічні процеси, як індукція поліолового шляху метаболізму глюкози, зміни в редокс-стані піридинових нуклеотидів, зниження концентрації міоїнозиту в окремих субклітинних пулах, підвищення синтезу діацилгліцеролу, активація протеїнкінази С, формування продуктів неферментативного глікозилювання, оксидативний стрес та гіпоксія [12].

Інгібітори альдозоредуктази

Численні експериментальні дослідження показали, що блоку-

вання ключового ферменту поліолового шляху — альдозоредуктази різними інгібіторами (сорбініл, епалрестат, поналрестат, толрестат, імірестат, ізодибут) запобігає накопиченню сорбітолу, зниженню концентрації міоїнозиту та $\text{Na}^+ \text{--} \text{K}^+ \text{--} \text{ATP}$ -азної активності, а також розвитку функціональних та структурних змін в судинах [8].

Клінічні випробовування цих препаратів виявилися менш переконливими, ніж дослідження на тваринах і показали, що інгібітори альдозоредуктази можуть скоріше відвернути прояв діабетичних мікроангіопатій, ніж викликати їх зворотний розвиток [33].

Аміногуанідин

На сьогодні єдиним препаратом, здатним блокувати утворення продуктів неферментативного глікозилювання, залишається аміногуанідин. У результаті експериментальних досліджень був виявлений превентивний ефект аміногуанідину відносно морфологічних та функціональних змін, характерних для діабетичної ретинопатії, нефропатії та нейропатії [35]. Але терапевтичний потенціал та нешкідливість цього препарату будуть остаточно визначені лише після завершення багатоцентрових клінічних досліджень.

Антиоксиданти

Одним з патофізіологічних механізмів, який відіграє важливу роль у розвитку ендотеліальних дисфункцій, є підвищене утворення кисеньовмісних радикалів, що виникає внаслідок аутоокислення глюкози, неферментативного глікозилювання та гіпоксії [1]. Дисбаланс між продукцією та утилізацією вищезазначених радикалів призводить до розвитку "оксидативного стресу" [5].

Експериментальні та клінічні дослідження з використання природних (вітаміни А, С, Е, α -ліпоева кислота) та синтетичних антиоксидантів (пробукол, убіхінон, бутилпохідне гідроколотолуїну) з метою попередження або гальмування розвитку діабетичних

ангіопатій носять обнадійливий характер [17, 20, 28].

Інгібітори ангіотензин-конвертуючих ферментів

Важлива роль зниженої мікроциркуляції та гіпоксії в розвитку судинної патології підтверджується позитивним ефектом вазодилататорів та інгібіторів ангіотензинконвертуючих ферментів (каптоприл, раміприл, трандолаприл), застосування яких, зокрема, значно покращувало нервову функцію у хворих на ІНЗЦД [7].

Похідні янтарної кислоти

В останні роки з'явилися повідомлення про можливість застосування похідних янтарної кислоти в якості принципово нового класу антидіабетичних сполук. Результати експериментальних досліджень показали, що ефіри янтарної кислоти здатні проникати в мітохондрії панкреатичних бета-клітин, метаболізуватися в циклі Кребса і тим самим індукувати синтез АТФ, необхідний для адекватної секреції інсуліну [24]. Крім того, було встановлено, що вищезазначені сполуки стимулюють біосинтез проінсуліну, підвищують інсулінотропну активність цукрознижуючих СП та захищають бета-клітини від цитотоксичної агресії імунних та хімічних чинників [25]. В Українському НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань було синтезоване оригінальне низькотоксичне похідне янтарної кислоти — фенсукцинал [3]. В результаті оцінки антидіабетичних властивостей фенсукциналу було встановлено, що перо-

ральне застосування препарату (25 мг/кг) протягом двох місяців підвищує число та площину панкреатичних островців в 4 рази в порівнянні з діабетичним контролем (модель неонатального стрептозототичного діабету), що вдвічі перевершує стимулюючий ефект препарату порівняння — нікотинамиду [30].

Профілактичне введення фенсукциналу відвертало бета-цитотоксичну дію стрептозототичну та дитизону, що проявлялося у відсутності базальної гіперглікемії, порушень толерантності до вуглеводів та змін морфоструктури панкреатичних островців (моделі дитизонового та низькодозового стрептозототичного діабету) [15].

Встановлено, що фенсукцинал запобігає розвитку діабетичної нефропатії у тварин з різним ступенем інсулінової залежності. Ангіопротекторний ефект препарату, більш виразний в порівнянні з мінідіабом та вітаміном Е, проявлявся в гальмуванні розвитку дифузного гломерулосклерозу та збільшенні товщини базальної мембрани капілярів, в зниженні ваги нирки та ступеня альбумінурії. Крім того, у експериментальних тварин після обробки фенсукциналом спостерігали активацію антиоксидантної системи та нормалізацію ліпідного обміну [16].

У результаті дослідження впливу фенсукциналу на розвиток діабетичної ретинопатії у щурів з відносною інсуліновою недостатністю було встановлено, що препарат подібно до мінідіабу активує білоксинтезуючу та транс-

портну функції ендотеліальних клітин та перичитів мікроциркуляторного русла сітківки, стимулюючи розвиток компенсаторно-відновлювальних та адаптаційних процесів [2].

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що фенсукцинал стимулює регенерацію панкреатичних бета-клітин, захищає їх від бета-цитотоксичної агресії стрептозототичну та дитизону, попереджає та гальмує розвиток мікроангіопатій у тварин з абсолютною та відносною інсуліновою недостатністю.

Завершення клінічних досліджень фенсукциналу, які були розпочаті в 1998 році, дозволять остаточно встановити ефективність і нешкідливість цього препарату та поповнити в майбутньому спектр пероральних антидіабетичних засобів новим фармакологічним агентом для первинної, вторинної та третинної профілактики цукрового діабету.

ВИСНОВКИ

Аналіз сучасної літератури свідчить про розширення арсеналу антидіабетичних препаратів за рахунок інгібіторів α -глюкозидази, сульфаніламідів третьої генерації, тіазолідиндіонів, похідних янтарної кислоти та засобів, які блокують головні патофізіологічні процеси, що призводять до розвитку діабетичних ангіопатій. Клінічне застосування вищезазначених препаратів сприятиме підвищенню ефективності пероральної фармакотерапії цукрового діабету і у такий спосіб забезпечить збільшення тривалості та поліпшення якості життя хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дженингс П. // *Диабетогрфия*. — 1995. — №3. — С. 22-24.
2. Кашинцева Л.Т., Мальцев Э.В., Думброва Н.Е. и др. // *Офтальмол. журн.* — 1997. — №5. — С. 366-371.
3. Пат. 19059 Україна, МПК 6 С 07 С 235/74, А 61 К 31/165. b-Феніл-етиламід 2-оксисукцинанілової кислоти, який проявляє анаболічну, імунотропну активність та інгібує клітинну ланку аутоімунітету до інсулінопродукуючого апарату / О.В.Чувурін, В.В.Натаров, С.І. Сальнікова та ін. (Україна). — № 95320676/SU. — Заявл.: 14.05.90; Опубл.: 25.12.97. — Бюл. №6 // *Промислова власність*. — 1997. — №6. — С. 3.1.27.
4. Ashcroft F.M and Aschcroft J.H. // *Biochem. Biophys. Acta*. — 1992. — Vol. 1175, №1. — P. 45-59.

5. Balfour J.A., Mc Tavish D. // *Drugs*. — 1993. — Vol. 46, № 6. — P. 1025-1054.
6. Baynes J.W. // *Diabetes*. — Vol.40, № 4. — P. 405-412.
7. Beck-Nielsen H., Hother-Nielsen O., Vaag A. et al. // *Diabetologia*. — 1994. — Vol. 37, №2. — P. 217-221.
8. Cameron N.E., Cotter M.A. // *Diabetic Med.* — 1993. — Vol. 10, № 7. — P. 593-605.
9. Cameron N.E., Cotter M.A., Dines K.S. et al. // *Diabetologia*. — 1994. — Vol. 37, № 6. — P. 651-663.
10. Ceriello A. // *Diabetic Medicine*. — 1998. — Vol 15, № 3. — P. 188-193.
11. Draeger E. // *Diabetes Res. Clin. Prac.* — 1995. — Vol.28, Suppl. 1. — P. 139-146.
12. Dunn C.D., Peters D.H. // *Drugs*. — 1995. — Vol. 49, № 5. — P. 721-749.
13. Feener E.P., King G.L. // *Lancet*. — 1997. — Vol. 350, Suppl. 1. — P. 9-13.
14. Fuhlendorff J., Rorsman P., Kofod H. et al. // *Diabetes*. — 1998. — Vol. 47, № 3. — P. 345-351.
15. Gerich J.E. // *Horm. Metab. Res.* — Vol. 28, №9. — P. 404-412.
16. Gorbenko N., Poltorack V., Gladkikh A. et al. // *Diabetologia*. — 1998. — Vol. 41, Suppl. 1. — P. 232.
17. Gorbenko N., Poltorack V., Pivovarevich L. et al. // *Horm. and Metab. Research*. — 1995. — Suppl. 1. — P. 172.
18. Gries F.A., Wessel K. *The role of antioxidants in diabetes mellitus — oxygen radicals and antioxidants in diabetes*. — Frankfurt am Main: Verlag-Gruppe. — 1993. — P. 210-221.
19. Groop L.C. // *Diabetes Care*. — 1992. — Vol. 15, №6. — P. 737-754.
20. Junge B., Matzke M., Stoltefuss J. *Oral antidiabetics*. — Berlin: Springer-Verlag. — 1996. — P. 411-418.
21. Koya D., Lee I.K., Ishii H. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1997. — Vol. 8, № 5. — P. 526-535.
22. Kramer W., Mueller G., Gibrig F. et al. // *Biochem. Biophys. Acta*. — 1994. — Vol. 1191, №2. — P. 278-290.
23. Lebovitz H.E. // *Current Therapies For Diabetes*. — 1998. — Vol. 26, № 3. — P. 539-551.
24. Lehmann J.M., Moore L.B., Smith-Oliver T.A. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270, № 22. — P. 12953-12956.
25. Malaisse W. // *Gen. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 26, №11. — P. 1133-1141.
26. Malaisse W.J., Zhang T.M., Leclercq-Meyer V. et al. // *Diabetes Res.* — 1994. — Vol. 25, №. 3. — P. 93-105.
27. Malaisse W.J. // *Horm. Metab. Res.* — 1995. — Vol. 27, № 3. — P. 263-266.
28. Ohkubo Y., Kishikawa H., Arakiet E. et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1995. — Vol. 28, №2. — P. 103-117.
29. Packer L., Witt E., Trischler H. // *Free Radic. Biol. Med.* — 1995. — Vol. 19, № 2. — P. 227-250.
30. Perriello G. // *Diabetes Metab. Rev.* — 1995. — Vol. 11, Suppl. 1. — P. 51-56.
31. Poltorack V., Natarov V., Gladkikh A. et al. // *Diabetologia*. — 1995. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. 97.
32. Robinson A.C., Burke J., Robinson S. et al. // *Diabetes Care*. — 1998. — Vol. 21, № 5. — P.701-705.
33. Saltiel A.R., Olefsky J.M. // *Diabetes*. — 1996. — Vol. 45, № 12. — P. 661-669.
34. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. // *Neurology*. — 1993. — Vol.43, № 12. — P. 1141-1149.
35. Spencer C.M., Markham A. // *Drugs*. — 1997. — Vol. 54, № 1. — P. 89-101.
36. Tilton R.G., Chasg K., Hasan K. et al. // *Diabetes*. — 1993. — Vol. 42, № 3. — P. 221-232.
37. Turner R.C., Holman R.R. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1995. — Vol. 28, Suppl. 1. — P. 151-157.
38. UK Prospective Diabetes Study 23 // *British Medical J.* — Vol. 316, № 9. — P. 823-828.
39. UKPDS 28 // *Diabetes Care*. — 1998. — Vol. 21, №1. — P. 87-92.
40. Wolffenbittel B., Nijst L., Sels J. et al. // *Eur. J.Clin. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 45, №2. — P. 113-116.
41. Zimmet P., Mc Carty D. // *IDF Bulletin*. — 1995. — Vol. 40, №1. — P. 8-7.

Адреса для листування: 310002, м. Харків,
вул. Артема, 10. Тел./факс (0572) 47-14-66.
Український НДІ фармакотерапії ендокринних
захворювань

Надійшла до редакції 13.05.1999 р.

ВИМОГИ ДО СУЧАСНИХ АНТАЦИДНИХ ЗАСОБІВ, ЗУМОВЛЕНІ ПАТОГЕНЕЗОМ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ

І.Г.Сапожников, Н.Ф.Маслова, С.Б.Попов, Л.В.Яковлева*

Українська фармацевтична академія
Державний науковий центр лікарських засобів*

Ключові слова: антацидні засоби; захворювання верхнього відділу травного тракту; фармакодинамічні властивості

Проаналізовані літературні дані щодо механізмів патогенезу захворювань верхнього відділу травного тракту (виразкової хвороби дванадцятипалої кишки та шлунка, рефлюкс-езофагіту різного генезу і антрального гастриту рефлюкс-асоційованого), які реалізуються, головним чином, за рахунок агресивних властивостей шлункового та дуоденального вмісту. Зроблений висновок про те, що ці захворювання супроводжуються зменшенням секреції слизу та біокарбонатів, зниженням локального синтезу простагландинів (особливо простагландину E₂), збільшенням кількості жовчних кислот та ізолецитинів, порушенням моторики шлунка і кишечника. При лікуванні вищезгаданих захворювань шлунково-кишкового тракту можна застосовувати антациди, які повинні мати комплекс фармакодинамічних властивостей: знижувати пептичну активність, нормалізувати кислотність шлунка, адсорбувати пепсин та жовчні кислоти, чинити протективну дію, мати обволікаючий і знеболюючий ефекти, підсилювати синтез простагландинів та збільшувати секрецію слизу.

Хвороби органів травлення займають одне з головних місць у загальній структурі захворюваності та госпіталізації населення. На даний час прогнозується подальше підвищення кількості гастроентерологічних захворювань, переважно таких, у розвитку яких основна роль належить стресовим, дискінетичним, імуні-алергійним і метаболічним факторам. Це, передусім, стосується виразкової хвороби шлунка [8, 9, 11]. Синдром соціального напруження, який поширюється, порушення харчування, неврози, не-увага до диспансеризації та профілактичних заходів призводять до ускладнення перебігу гастроентерологічних захворювань та до збільшення кількості невідкладних станів. На сьогоднішній день у країнах СНД більше ніж на 40% зросла кількість випадків кровотеч і перфорацій [9].

Серед захворювань верхніх відділів травного тракту, які в основному реалізуються за рахунок агресивних властивостей шлункового і дуоденального вмісту, крім виразкової хвороби дванадцятипалої кишки та шлунка найбільш розповсюдженими є: рефлюкс-езофагіт різного генезу та антральний гастрит рефлюкс-асоційований.

У лікуванні зазначених захворювань важливе місце належить антацидам, які являють собою групу лікарських препаратів, що знижують кислотність вмісту шлунка за рахунок хімічної взаємодії з соляною кислотою шлункового соку шляхом хімічної нейтралізації, що призводить до підвищення рН шлункового вмісту до 4,0-4,5, при якому пепсин шлункового соку втрачає свою активність.

Антациди застосовуються більше 100 років. Антацидна терапія знижує протеолітичні властивос-

ті шлункового соку, послаблює або усуває його пептичний вплив на слизову оболонку стравоходу, шлунка і проксимальної ділянки дванадцятипалої кишки [2]. Клінічні спостереження свідчать про те, що при правильному лікуванні антацидні засоби сприяють прискоренню загоєння виразкового ушкодження слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки і навіть запобігають його прояву [6].

Вирішити питання про те, якими властивостями повинні характеризуватися нові антациди, що розроблюються, можна шляхом аналізу механізмів патогенезу вищезазначених захворювань травного тракту. Коротко зупинимось на цих питаннях [3-5, 12-15, 17-19, 21, 22].

У патогенезі розвитку виразкової хвороби велика роль належить гіперсекреції соляної кислоти і пепсину з одночасним зниженням секреції слизу і бікарбонатів, зниженню локального синтезу простагландинів (особливо простагландину E₂), збільшенню кількості жовчних кислот та ізо-

І.Г.Сапожников — аспірант кафедри клінічної фармації Української фармацевтичної академії (м. Харків)

Н.Ф.Маслова — доктор біол. наук, завідувачка лабораторії фармакології ферментних препаратів та інгібіторів Державного наукового центру лікарських засобів (м. Харків)

лецитинів, а також порушенню моторики шлунка.

Гіперсекреція соляної кислоти і пепсину розглядається як один з двох головних ульцерогенних факторів у патогенезі виразкоутворення. Гіперсекреція соляної кислоти не може вважатися єдиною умовою для виникнення пептичної виразки. Однак без кислоти немає виразки, тому що соляна кислота, пепсин та інші фактори агресії є необхідними умовами для утворення виразкового дефекту.

Однак слизова оболонка шлунка здатна протистояти зворотній дифузії водневих іонів. Між просвітом шлунка і поверхнею клітин покривно-ямкового епітелію існує градієнт рН, який реалізується в шарі слизової оболонки і зумовлений секрецією бікарбонатів слизової оболонки шлунка, що забезпечує на поверхні клітин рН 6-8.

Глікопротеїди, які складають основу муцину, набувають захисних властивостей після розчинення в лужному середовищі і перетворення у гель. Гель може виконувати захисну функцію лише при постійному надходженні до нього бікарбонатів. Бікарбонати виділяються епітеліальними клітинами шлунка і дванадцятипалої кишки. Бікарбонатно-глікопротеїнове утворення одержало назву "передепітеліальний захист" або "бікарбонатно-слизовий бар'єр". Базальна швидкість секреції бікарбонатів до слизу складає 5-10% від швидкості виділення кислоти. Виділення бікарбонатів регулюється нервовим і гуморальним механізмами. Секреція бікарбонатів відбувається разом із секрецією HCl: чим більше секретується водневих іонів, тим більше секретується бікарбонатів. Стимулюючу дію на секрецію бікарбонатів чинять простагландини A і E, простагліклін, ендорфіни, енкефаліни, холецистокінін, глюкагон, секретин [10, 20]. Простагландини чинять запобіжну дію також шляхом підтримання адекватного кровотоку в слизовій оболонці в момент дії ушкоджуючих факторів.

За даними ряду авторів [1, 7], для виразкової хвороби характерне послаблення бікарбонатно-слизового бар'єру, що спричиняє потоншення слизового шару, зниження рівня фукози, сіалових кислот у тканинах і глікопротеїдів на поверхні слизу шлунка. В шлунковому соку знижується вміст нерозчинного слизу.

Важливу захисну роль у підтримці резистентності гастродуоденальної зони відіграє достатній кровоток, який забезпечує всі енергозалежні процеси в клітинах. Порушення кровопостачання гастродуоденальної зони в результаті стресових впливів, ураження судин, вираженої гіпоксемії при серцево-судинних захворюваннях може сприяти виразкоутворенню.

Застосування лікарських препаратів, які пригнічують секрецію простагландинів, бікарбонатів і слизу (нестероїдних протизапальних засобів, глюкокортикоїдів), спричиняє виразкоутворення [10, 20]. У пацієнтів, які одержували вказані препарати, нерідко розвиваються виразки шлунка і дванадцятипалої кишки.

Нормальна клітинна регенерація є також важливим захисним фактором, який забезпечує резистентність слизової і швидко загоєння дефектів. Епітелій слизової оболонки шлунка належить до системи лабільних тканин, які швидко поновлюються. В нормі процес клітинного поновлення поверхневого епітелію триває 3-4 дні. При пептичній виразці можуть виникати різні порушення клітинної регенерації: як її прискорення і неповноцінність, що призводять до порушення диференціювання клітин і порушення їх функцій, так і уповільнення, яке визначає зниження репарації клітин.

При послабленні слизово-бікарбонатного бар'єру відбувається лізис клітин, і тоді важливу роль починає відігравати репаративна регенерація слизової оболонки та механізми імунного захисту. При адекватній імунній відповіді посилюється продукція секреторного Ig A, який зв'язує харчові агенти і мікроби. При недостатньому ут-

воренні Ig A надходження харчових і мікробних антигенів продовжується, при цьому активується друга лінія захисту, складовою частиною якої є плазмоцити власної пластинки слизової оболонки шлунка, що продукують Ig A. Останній взаємодіє з антигенами, утворюючи імунні комплекси з вмістом комплементу, здатного ушкоджувати тканину в осередку розвитку реакції. У хворих на пептичну виразку спостерігаються різні відхилення на рівні імуноткомплементних клітин, що свідчить про порушення імунітету.

Порушення надепітеліального захисту може призводити до ушкодження слизової оболонки в результаті не лише дії соляної кислоти і пепсину, а й проникнення в слизову оболонку мікробів, а в організм — антигенів, здатних викликати імуноткомплексні реакції в шлунку та дванадцятипалій кишці.

На даний час головна роль у розвитку активного гастриту типу В та дуоденіту, які звичайно спостерігаються при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, належить мікроорганізмам *Helicobacter pylori*.

Бактерія *H. pylori* не лише призводить до збільшення продукції соляної кислоти в шлунку, але й внаслідок індукції запального процесу робить гастродуоденальну слизову більш чутливою до впливу соляної кислоти і пепсину, а також спричиняє виникнення шлункової метаплазії. Розвиток шлункової метаплазії також пов'язують з гіперацидністю шлункового соку. Підвищена продукція соляної кислоти, в свою чергу, супроводжується підсиленням моторики шлунка і підвищенням викидом шлункового вмісту в дванадцятипалу кишку, що сприяє шлунковій метаплазії в ній. Бактерії *H. pylori* переміщуються з шаром слизу з ділянок антрального гастриту в дванадцятипалу кишку, осідають на метаплазованому епітелії і колонізують його. Через муколітичну дію *H. pylori* та утворення фосфоліпаз A і C ушкоджується не тільки гідрофобний шар, до складу якого входять фос-

фоліпіди, але й мембрани поверхневого епітелію, в зв'язку з чим вплив соляної кислоти і пепсину підсилюється в місцях персистенції бактерій. Ця концепція отримала назву "теорії протікаючої покрівлі" [16].

Таким чином, хелікобактерна інфекція та шлункова метаплазія у дванадцятипалій кишці є першим ступенем, що спричиняє запуск патогенетичного каскаду розвитку шлункової і дуоденальної виразки. До другого ступеня належить порушення механізму негативного зворотного зв'язку секреції гастриту, що призводить до гіпергастринемії та гіперпродукції соляної кислоти; до третього — колонізація метаплазованого епітелію, руйнація захисного шару муцину і зниження бікарбонатно-слизового бар'єру, яка супроводжується виникненням виразок. Четвертий ступінь характеризується процесами виникнення виразок і репаративної регенерації, які чергуються один з одним і супроводжуються формуванням нових ділянок метаплазії.

Наступну групу захворювань, які реалізуються внаслідок агресивних властивостей шлункового

і дуоденального вмісту, складають рефлюкс-езофагіти, морфологічна суть яких полягає в дегенеративних змінах стравоходу, обумовлених викидом і тривалою експозицією в ньому шлункового (а у випадку резекції шлунка — дуоденального) вмісту.

У патогенезі антрального рефлюкс-асоційованого гастриту в ролі факторів агресії виступають жовчні кислоти і лізоліцитин, який є складовою частиною секрету дванадцятипалої кишки.

Таким чином, проведений аналіз механізму захворювань верхнього відділу травного тракту свідчить про те, що препарати, які проявляють антацидні властивості і застосовуються для лікування вищезазначених захворювань, повинні мати такі фармакодинамічні властивості [6]: знижувати пептичну активність; нейтралізувати HCl; абсорбувати пепсин і жовчні кислоти; чинити протективну дію на слизову оболонку; проявляти обволікаючий ефект; посилювати синтез простагландинів і секрецію слизу.

Отже, "ідеальний" антацидний засіб повинен задовольняти наступним вимогам:

1. Швидко взаємодіяти з кислотою для зменшення болю, печії, дискомфорту та зменшення надходження кислого вмісту шлунка у дванадцятипалу кишку.

2. Зв'язувати великий об'єм кислоти і тривало діяти в порожнині шлунка при відсутності всмоктування в кров інгредієнтів або продуктів реакції цих препаратів.

3. Зменшувати кислотність шлункового вмісту в діапазоні pH 4-5, рівень, при якому непомітний стимулюючий вплив вищих показників pH на вивільнення гастрину Г-клітин.

4. Не викликати утворення стимулятора викиду вуглекислого газу в шлунку внаслідок реакції між солями антациду і соляною кислотою.

Таким чином, у зв'язку зі збільшенням захворюваності шлунково-кишкового тракту, що супроводжується гіперацидним станом, і незважаючи на широкий спектр антацидних засобів, актуальною є розробка та вивчення нових вітчизняних препаратів цієї групи, які б відповідали вищезазначеним вимогам.

ЛІТЕРАТУРА

1. Василенко В.Х., Гребнев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. — М.: Медицина, 1987. — С. 38-41.
2. Гребнев А. //Врач. — 1993. — №3. — С. 22-25.
3. Григорьев П.Я., Исаков В.А. //Врач. — 1993. — №3. — С. 27-30.
4. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Агафонова Н.А. и др. //Тер. архив. — 1995. — №2. — С. 26-29.
5. Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. и др. //Клин. мед. — 1989. — №8. — С. 52-55.
6. Дзяк Г.В. Антацидные средства в гастроэнтерологии. "Маалокс" в клинической практике. — К., 1997. — С. 20-25.
7. Дорофеев Г.И., Успенский В.М. Гастродуоденальные заболевания в молодом возрасте. — М.: Медицина, 1984. — С. 51-54.
8. Ермолов А.С., Кудряшева Н.Е., Ишмухаметов А.И. //Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — №1. — С. 80-63.
9. Крылов А.К. //Тер. архив. — 1991. — №2. — С. 139-141.
10. Малов Ю.С., Кулик А.Н. //Тер. архив. — 1991. — №2. — С. 34-37.
11. Мараховский Ю.Х., Мараховский К.Ю. //Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — №3. — С. 62-68, 83.
12. Радбиль О.С. Фармакотерапия в гастроэнтерологии. — М.: Медицина, 1991. — 416 с.
13. Сафонова Н.В., Жебрун А.Б. Гастрит, язвенная болезнь и хеликобактериоз (рекомендации для врачей). — С.-Пб., 1995. — 39 с.

14. Ткаченко Е.И., Гриневич В.Б. / В кн.: Маалокс как средство монотерапии больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. — К., 1987. — С. 25-28.
15. Харченко Н.В., Загоруйко Ж.В. //Клінічна фармація. — 1997. — №1. — С. 63-65.
16. Язвенная болезнь или пептическая язва / Под ред. В.Передерия. — К., 1997. — 158 с.
17. Craid P.M., Karnes W.E., Territo M.C. et al. //Gastroenterol. — 1990. — №98. — P. 33.
18. Drug Evaluations Annual. Prepared by the Division of Drugs and Toxicology. — 1994. — 2364 p.
19. Drug Interaction / Ivan H.Stockley. — Oxford. — 1993. — P. 603.
20. Flemstrom G. //Gastroenterol. — 1985. — Vol. 88, №6. — P. 2000-2002.
21. Logan R.P.N., Walker M.M., Gummen P.A. et al. //Italian J. Gastroenterol. — 1991. — Vol. 23, №9. — P. 301.
22. Mai U.N., Perez-Perez G.I., Blaser M.J. et al. //Rev. Esp. Enferm. Ahar Dig. — 1990. — №78. — P. 54-55.

Адреса для листування: 310002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 45-00-86.
Українська фармацевтична академія

Надійшла до редакції 19.11.1998 р.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препаратів солей заліза

У зв'язку з повідомленнями ряду лікувально-профілактичних установ України про випадки побічної дії ліків препаратів солей заліза при застосуванні їх у медичній практиці Центр побічної дії ліків вважає за доцільне проінформувати фахівців щодо проявів побічної дії цих лікарських засобів.

Солі заліза, які застосовуються перорально, можуть викликати гіперемію обличчя, нудоту, запаморочення, головний біль, помірну слабкість, нездужання, відчуття тиску за грудиною; зрідка — блювоту, діарею, біль у спині, біль у животі (особливо в епігастральній області), транзиторне зниження АТ, тахікардію, алергійні реакції (висипання, зуд, анафілактичний шок). Описані поодинокі випадки енцефалопатії з судомними синдромами. Протипоказаннями є гемохроматоз, усі види анемій, які не викликаються дефіцитом заліза, та інші стани, що характеризуються порушеннями обміну заліза, підвищенням його вмісту в сироватці крові і депонуванням в організмі. При парентеральному застосуванні: тяжка коронарна недостатність, артеріальна гіпертонія, алергійні захворювання шкіри, легень, а також схильність до них, гострий гломерулонефрит, активний пієлонефрит і гепатит, суттєві порушення функції нирок та печінки.

Особливі вказівки. Внутрішньовенне введення проводять повільно у лежачому положенні хворого. Забороняється змішувати препарати заліза в одному шприці з іншими ліками. Прийом препарату необхідно продовжувати також і після нормалізації картини крові для компенсації депо заліза в організмі. Обережно слід призначати препарат при пептичній виразці, регіонарному ентериті, виразковому коліті і не слід одночасно застосовувати його з антибіотиками групи тетрациклінів. При застосуванні розчинів препаратів перорально можливе потемніння зубів.

При застосуванні препаратів заліза можливе темне забарвлення випорожнень, яке не має клінічного значення.



SmithKline Beecham

Висловлюємо
щирі подяку
Генеральному спонсору
V Національного з'їзду
фармацевтів України —
компанії

“СмітКлайн Бічам Юкрейн Т.О.В.”
та її Генеральному директору
Патріку Аганяну

ИСТОРИЯ КОМПАНИИ “SMITHKLINE BEECHAM”

П.Аганян, В.Усенко, Р.Кулик, Ю.Поленцов, Л.Коновалова, В.Зупанец

История развития компании “СмитКляйн Бичем” своеобразна и начинается в 19 веке. Своеобразна потому, что именно тогда произошло зарождение двух фирм, которые уже в наши дни стали **одной из ведущих фармацевтических компаний мира.**

Давайте вначале рассмотрим основание одной из частей компании. В 1830 году в Филадельфии родственники Джон Смит и Джон Джильберт открыли маленький аптекарский магазин. И все так бы и осталось, если бы владельцы этой аптеки остановились на достигнутом. В 1875 году фирму переименовывают по имени нового руководителя — Малона Кляйна. С этого времени она стала называться “СмитКляйн и Ко.” “Имейте в виду, — говорил Малон Кляйн, — успех фирмы и Ваш успех зависит от наших клиентов и клиенты вольны покупать что они хотят, где они хотят и когда они хотят”. Поэтому еще с тех времен **клиент фирмы ставился на одно из первых мест в иерархии ценностей.** А основой философии бизнеса для Джона Смита было **преимущество товара и скорость его доставки.** Все заказы, полученные утром, после обеда были уже выполнены. В 1883 году Джон Смит и Френч вместе с Маломом Кляйном открыли **новую лабораторию** и небольшую фармацевтическую фабрику. И если до этого времени компания изготавливала только несколько основных лекарственных средств, то еще до начала 20 столетия ее бизнес значительно расширился. Так в лаборатории разрабатывались **новые лекарственные средства,** которые производились на фармацевтической фабрике и предлагались потребителю через сеть аптек, которые принадлежали компании.

В 1891 году одна из известных в то время в США оптовых компаний “Френч Ричардс” и компа-

ния “СмитКляйн” объединились и стали называться “СмитКляйн и Френч”. Ассортимент новой компании расширился до сотни наименований, включая косметику, мази и тоники.

Следует заметить, что круг интересов компании включал не только безрецептурные препараты, но и препараты, открывшие **новые возможности в лечении заболеваний, которые до того времени считались неизлечимыми.** Так, Смит Кляйн в 1950 году выпустил препарат **Торазин®**, который революционно изменил подход к лечению нервных и психических заболеваний в США.

В 1973 году компания снова меняет свое название. Теперь она называется “СмитКляйн Корпорейшн”. В 1976 году был выпущен препарат **Тагамет®**, который был первым в мире препаратом для лечения язвенной болезни желудка из группы H₂-блокаторов. Этот препарат принес прибыль в 1 миллиард долларов и был занесен в книгу рекордов Гиннеса. В 1989 году за открытие этого препарата исследователь Sir James Black получил **Нобелевскую премию.**

В 1981 году в состав компании волилась компания “Бэкман Инструменталс”, которая выпускает медицинскую аппаратуру и инструменты. С этого времени компания называется “СмитКляйн Бэкман”.

В 1989 году к моменту объединения с европейской фармацевтической компанией “Бичем Групп” компания “Смит Кляйн Бэкман” имела в своем составе 6 основных подразделений — лаборатории по разработке, производству и изготовлению новых лекарственных средств, средств личной гигиены, средств по уходу за кожей, медицинских инструментов, офтальмологических средств, а также группы по производству ветеринарных препаратов.

А сейчас оставим на время “СмитКляйн Бичем” и заглянем

снова в начало 19 века, время, когда зарождалась вторая часть компании — Бичемс Групп, в результате слияния с которой и образовался современный фармацевтический конгломерат — “СмитКляйн Бичем”.

Основатель Бичемс Групп Томас Бичем родился в Оксфорде в 1920 году. Работать он начал подпаском уже с 8 лет. Наблюдательный юноша заметил, что овцы отдают предпочтение каким-то определенным травам, когда они лечатся от определенных болезней. Томас Бичем начал изучать эти травы и выявил их лечебные свойства. Собранные травы он начал продавать на базаре. Это и положило начало его медицинскому бизнесу. Бичем придерживался тех же философских принципов, что и его американские коллеги, и выдвигал высокие требования к качеству продукции и гигиене производства. Немного позднее Томас Бичем и его компаньоны научились обрабатывать лекарственные растения и изготавливать из них собственно медицинские препараты. Так, например, пилюли Бичема — широко известные лекарственные препараты от простуды в Великобритании. Маленький аптечный киоск образца 1847 года вырос в национального производителя одного миллиона пилюль в год.

В 1926 году появилась серия хорошо известных лечебных порошков Бичем, а с 1930 года начинается стремительное развитие компании. Кроме лекарственных средств компания “Бичемс Групп” выпускает зубные пасты **Аквафреш®, Маклинз®, Одол Мед®, Силвикрин®, Врилкрим®,** а также укрепляющие высоковитаминизированные напитки, такие как **Рибэна®** и **Люкозейд®.** В 1945 году были созданы исследовательские лаборатории “Бичемс Групп” — так стала называться компания с того времени.

В 1947 году Сэр Александр Флеминг открывает исследовательскую лабораторию, где были синтезированы первые пенициллины широкого спектра действия, в том числе и препарат **Аугментин®** (амоксциллин + клавуланат).

Слияние американской компании **“СмитКляйн Бэкман”** и британской **“Бичемс Груп”** состоялось в 1989 году. 27 июля 1989 года много крупных газет мира опубликовали статью **“Теперь мы единое целое”** про то, как две успешно развивающиеся компании **“СмитКляйн Бэкман”** и **“Бичемс Груп”** объединились и создали компанию **“СмитКляйн Бичем”**. Это объединение позволило вновь созданному великану занять пятое место на мировом фармацевтическом рынке. Сегодня компания **“СмитКляйн Бичем”** — международный гигант по производству лекарственных средств (как рецептурных, так и безрецептурных), средств личной гигиены и медицинских товаров широкого потребления. Компания имеет **мощную научно-исследовательскую лабораторную базу.**

Результатом лабораторных и комплексных научных исследований с участием **“СмитКляйн Бичем”** стала разработка **большого количества новых лекарственных средств** таких групп, как нестероидные противовоспалительные средства (**Релафен®** (Набуметон) — первый селективный ингибитор циклооксигеназы-2), гастроэнтерологические препараты (**Тамс®**, **Тагамет®**), антибиотики (**Анцеф®** (Цефазолин), **Тазицеф®** (Цефтазидим), **Бактробан®** (Мупироцин)), противовирусные препараты (**Фамвир®** (Фамцикловир)), вакцины (**Хав-рикс А®** — вакцина для профилактики гепатита А), иммунологические диагностикумы (в том числе и СПИДа — **Хиваген®**), препараты на основе генной инженерии (вакцина для профилактики гепатита Б — **Энжерикс Б®**), препараты для лечения онкологических заболеваний (**Кит-**

рил® (Гранизетрон), **Гикамтин®** (Топотекан)), препараты для лечения нервных и психических заболеваний (**Стелазин®** (Трифлуорперазин), **Сероксат®** (**Паксил®**) (Пароксетин) — антидепрессант нового поколения — объем его продаж в 1995 году составил 1,5 миллиарда долларов, **Сте-лабид®** (трифлуорперазин + изопропамид)), средства по уходу за кожей (группа **Окси®** для лечения и профилактики угрей), средства гигиены полости рта, стоматологические препараты (**Корсо-дил®** — лечебный ополаскиватель полости рта для больных пародонтозом и гингивитом), кардиологические средства (**Корег®** (Карведилол) — блокатор β-адренорецепторов нового поколения — разработка совместно с компанией **“Берингер Маннхайм”**), диуретики (**Диазид**, **Фрусемен®** (Фуросемид (Триамтерен))), а также безопасные и эффективные безрецептурные препараты для широкого потребления (**Панадол®**, **Панадол Экстра®**, **Солпадеин®**, **Колдрекс®**, **Контак®**). **Клинические лаборатории компании “СмитКляйн Бичем”** занимаются помимо научно-исследовательской деятельности предоставлением услуг в лабораторном, биохимическом, иммунологическом и токсикологическом тестировании, проведении **допинг-контроля спортсменов.** Так, на Играх Доброй Воли в Санкт-Петербурге в 1994 году и на Олимпийских Играх в Атланте в 1996 году **клинические лаборатории СмитКляйн Бичем проводили допинг-контроль спортсменов.** Кроме того, **клинические лаборатории СмитКляйн Бичем известны как одни из самых передовых и современных лабораторий по исследованию биоэквивалентности лекарственных средств.**

В 1993 году компания решила сосредоточить свои усилия на рецептурных и безрецептурных лекарственных препаратах, средствах гигиены и профилактики за-

болеваний, а также на витаминных энергетических напитках и отказаться от производства ветеринарных препаратов и таким образом **стать компанией, сосредотачивающей свою деятельность исключительно в области здравоохранения и профилактики заболеваний у человека.** Поэтому 23 ноября 1994 года компания **“СмитКляйн Бичем”** продала компании **“Пфайзер”** свой отдел **SB Animal Health**, а подразделение **Personal Care** — компании **“Sara Lee”**.

3 мая 1994 года компания сделала громадный шаг **“от простой продажи таблеток” до руководства в области здравоохранения** в связи с приобретением американской компании **“Diversified Pharmaceutical Services”**, специализирующейся в распространении медицинских препаратов в США, а в конце 1994 года **“СмитКляйн Бичем”** приобрела компанию **“Стерлинг Хелс”**, что сразу же вывело этот конгломерат на третье место в мире и первое место в Европе по производству и распространению безрецептурных медицинских препаратов. Эта сделка была названа **сделкой десятилетия.** После этого компания завоевала сильные позиции более чем в 100 странах мира. Штат компании **“СмитКляйн Бичем”** в 130 странах мира составляет 54 тысячи человек. Штаб-квартира компании расположена в Лондоне и Филадельфии.

С декабря 1995 года представительство компании **“СмитКляйн Бичем”** открылось и в Киеве. Соответственно сразу же после этого на украинском рынке появились такие **хорошо известные в мире безрецептурные препараты**, как **Панадол®**, **Панадол Экстра®**, **Колдрекс®**, **Колдрекс Найт®**, **Солпадеин®**, **Солпафлекс®**, **Панадол Бэби®**, **Панадол Юниор®**, **Окси®**, а также зубные пасты и щетки **Ак-вафреш®**, **Маклинз®**, которые так полюбили украинскому потребителю.

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ — ПРІОРИТЕТНИЙ НАПРЯМОК ПІДГОТОВКИ СУЧАСНОГО ПРОВІЗОРА В УКРАЇНІ

В.П.Черних, І.А.Зупанець

Українська фармацевтична академія

Ключові слова: клінічна фармація; фармацевтична освіта; фармацевтична опіка; напрямки діяльності клінічного провізора

Представлений аналіз сучасного стану модернізації фармацевтичної освіти у світлі стратегії ВООЗ. Відображені основні етапи розвитку клінічної фармації в Україні, етапи становлення нового напрямку в освіті провізора — клінічного провізора в УкрФА. Одними з основних пріоритетів стратегії ВООЗ у розвитку фармації є створення умов для максимально повноцінного використання потенціалу фармацевта в системі охорони здоров'я та реформа фармацевтичної освіти. У світлі цієї стратегії в УкрФА здійснюється планомірна підготовка клінічного провізора — спеціаліста з різнобічними науковими знаннями арсеналу сучасних лікарських засобів, який швидко розширюється, і одночасно володіє основами терапевтичних знань, що дозволяє досягти повного взаєморозуміння з лікарем при вирішенні різноманітних питань щодо фармакологічних, фармакокінетичних, біофармацевтичних та інших властивостей лікарських препаратів. Клінічний провізор є сполучною ланкою між фармацією та медициною.

Фармація — одна з найбільш динамічних галузей науки і виробництва. Це є об'єктивною передумовою для постійної модернізації фармацевтичної освіти з метою її максимального наближення до вимог сьогодення.

Всесвітня Організація Охорони Здоров'я наприкінці 1998 року визначила стратегію реформи фармацевтичного сектора в нових незалежних державах, до яких належить і Україна. Серед основних пріоритетів у розвитку фармації були названі: доступність лікарських засобів, розвиток менеджменту, підвищення якості виробництва лікарських препаратів, раціональне використання ліків і реформа фармацевтичної освіти. Поставлене завдання створення умов для максимально повноцінного використання потенціалу фармацевта в системі охорони здоров'я [2, 7].

В теперішній час за кордоном формується концепція фармацевтичної допомоги або фармацев-

тичної опіки. Суть її полягає в тому, що фармацевт у співдружності з лікарем приймає все більш активну участь у лікувальному процесі, не обмежуючи своєї ролі лише первинною консультацією хворого при продажу ліків і приймаючи на себе частку відповідальності за якість і оптимальні результати терапії [9, 11, 12]. Концепція фармацевтичної допомоги, спрямована на підвищення якості життя хворого, повною мірою поширюється на спільну роботу провізора і лікаря з хворим. Особлива роль належить провізору при роботі з безрецептурними препаратами і здійсненню ним фармацевтичної опіки пацієнта при курсовій лікарській терапії [1, 5].

Препарати безрецептурного відпуску (ОТС-препарати — від англ. Over The Counter) — це велика група ліків, що надходять до хворого безпосередньо з рук провізора, минаючи лікаря. Вони представлені різноманітними фармакологічними групами — анальгетики, жарознижуючі, антациди,

антигістамінні, протикашльові тощо. Серед них достатня кількість ліків, здатних завдати значної побічної дії, особливо при нераціональному застосуванні. У США ОТС-препарати складають 70% від номенклатури і біля 40% від обсягу продажів. Список ОТС-препаратів у Росії без урахування синонімів торгових назв налічує 600 найменувань (близько 30% обсягу продажів) і постійно розширюється [5, 6].

Активно проводиться робота зі створення в Україні ринку вітчизняних безрецептурних препаратів, згідно з якою затверджений перелік лікарських препаратів, що відпускаються без рецепту — 760 торгових найменувань (наказ №117 від 01.01.1997 р).

Необхідною умовою ефективної і безпечної лікарської терапії ОТС-препаратами є здійснення фармацевтичної опіки хворого провізором. Під опікою в широкому значенні цього слова розуміється постійна висококваліфікована консультація хворих з урахуванням умов раціонального застосування ліків: часу прийому, сполучення з їжею або між собою, умов правильного зберігання, вибору лі-

В.П.Черних — доктор фарм. наук, доктор хім. наук, професор, член-кореспондент НАН України, заслужений діяч науки і техніки України, ректор Української фармацевтичної академії, завідувач кафедри органічної хімії УкрФА (м. Харків)

карської форми і правил використання нових лікарських форм (спінхайлерів, небулайзерів тощо) та ін. Здійснення фармацевтичної опіки на належному фаховому рівні неможливе без відповідної підготовки провізора в області медичних знань [3, 8, 10].

У повній відповідності зі стратегією ВООЗ в Українській фармацевтичній академії (УкрФА) здійснюється планомірна робота зі становлення в Україні клінічної фармації як фаху і підготовки для фармацевтичної галузі фахівця нового покоління — клінічного провізора [4, 8].

З кінця 70-х років основи медичних знань, необхідні у фаховій діяльності клінічного провізора, постійно читалися в курсі патології, фармакології, фармакотерапії. У 1993 р. в УкрФА була створена перша в Україні кафедра клінічної фармації. У 1994 р. почала працювати державна українсько-канадська програма "Партнери в охороні здоров'я" і в її рамках — проект "Клінічна фармація". Основні завдання проекту включали: розширення баз з вивчення клінічної фармації в Україні, спільна підготовка навчальних програм з клінічної фармації, знайомство викладачів із методикою навчання клінічної фармації, визначення ролі і кола обов'язків клінічного провізора, в тому числі у становленні страхової рецептури, вимог і сертифікації в галузі клінічної фармації, впровадженні системи раціонального використання лікарських засобів і т.п. Співробітництво головних фахівців України і Канади дало можливість внести корективи в концепцію підготовки клінічного провізора, підсилити методичне та інформаційне забезпечення навчального процесу.

На основі закордонного досвіду, а також досвіду роботи кафедри клінічної фармації фахівцями УкрФА розроблений блок документів і здійснене ліцензування фаху "Клінічна фармація".

Наказом №231 від 31.07.1998 р. Міністерства охорони здоров'я України затверджена номенклатура фармацевтичних спеціальностей, се-

ред яких окремо виділений фах "Клінічна фармація" і відповідно фахівець — клінічний провізор. З 1998 р. клінічна фармація введена в систему безперервної післядипломної підготовки на факультеті підвищення кваліфікації провізорів.

У 1999 році в Українській фармацевтичній академії був відкритий факультет "Клінічна фармація", метою якого є підготовка фахівця нового покоління — клінічного провізора.

Клінічний провізор — фахівець, знайомий з основними видами медичної документації, загальною синдромологією і клінічною симптомологією у клініці хвороб людини, основними методами клінічного, лабораторного та інструментального обстеження хворих, загальними принципами інтерпретації результатів обстеження хворого, основними напрямками і принципами лікарської терапії внутрішніх хвороб.

Клінічний провізор володіє системними знаннями з клінічної фармакології, сумісності і несумісності лікарських препаратів при проведенні комплексної лікарської терапії захворювань, методами оцінки клінічної ефективності препаратів основних фармакологічних груп, методологією прогнозування і попередження факторів ризику розвитку побічної дії лікарських засобів і їх комбінацій, а також можливими методами їх корекції.

Клінічний провізор може реалізувати свої знання в різноманітних сферах практичної діяльності.

У лікувально-профілактичних закладах як консультант лікаря з питань фармакотерапії клінічний провізор забезпечує індивідуальний підхід до вибору лікарського препарату. Переваги взаємодії лікаря і клінічного провізора стануть запорукою:

- ✓ підвищення ефективності фармакотерапії;
- ✓ зменшення побічної та негативної дії ліків;
- ✓ оптимізації вартості лікування;
- ✓ поліпшення якості життя хворої людини.

Клінічний провізор обгрунтовує обсяги фінансування лікарського забезпечення з держбюджетних та страхових фондів, здійснює клініко-лабораторні дослідження.

Госпітальний провізор — фахівець, що працює в багатопрофільному стаціонарі і здійснює закупівлю лікарських препаратів з урахуванням потреби стаціонару, специфіки захворюваності регіону, контингенту хворих, фармакоекономічних принципів. Він також разом із лікарем здійснює роботу щодо оптимізації лікарської терапії конкретного хворого: вибір оптимальних напрямків фармакотерапії, оптимальних лікарських препаратів у кожній фармакологічній групі з урахуванням особливостей їх фармакодинаміки і фармакокінетики, взаємодії між собою або з лікарськими препаратами, що призначались раніше, оптимальної лікарської форми, дози і шляху введення ліків і періодичності їх призначення (з урахуванням часу прийому і складу їжі, віку хворого, принципів хронофармакології). У разі потреби клінічний провізор разом з лікарем здійснює заміну одного препарату іншим.

Клінічний провізор-лаборант може працювати в клініко-біохімічних лабораторіях (завдяки фундаментальним знанням з хімічних дисциплін, біохімії, токсикології і практичним навичкам роботи із сучасним лабораторно-діагностичним устаткуванням). У ході фармакокінетичних досліджень клінічний провізор може проводити визначення концентрації лікарських речовин і їх метаболітів у біологічних пробах із використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Він також є висококваліфікованим фахівцем з питань впливу лікарських препаратів на клініко-лабораторні показники, контролю ефективності і безпеки лікарської терапії на підставі даних лабораторного обстеження хворих.

В аптечних установах клінічний провізор забезпечує фармацевтичну опіку хворих: консультує з питань раціонального прийому лікарських препаратів,

особливо безрецептурного відпуску, здійснює заміни генеричними препаратами, підбирає ефективні та більш дешеві аналоги дорогих і оригінальних ліків.

Провізор консультант — фахівець, що працює в аптечному закладі, консультує лікаря і хворого з широкого кола питань, що стосуються раціональної лікарської терапії, здійснює лікарський моніторинг, інформує лікарів про особливості фармакодинаміки і фармакокінетики нових лікарських засобів, що надходять в аптечну мережу, пропонує раціональну заміну при відсутності препаратів. Цей вид діяльності — один з основних напрямків роботи клінічного провізора. Прототип цього фахівця — провізор-інформатор.

У науково-дослідних установах медичного та фармацевтичного профілю клінічний провізор-дослідник бере активну участь у клінічній апробації лікарських препаратів, вивченні біоеквівалентності, доклінічних дослідженнях нових лікарських препаратів та в інших видах науково-дослідної діяльності. Він незамінний помічник лікаря при пла-

нуванні і проведенні клінічних випробувань лікарських препаратів, як оригінальних, так і генеричних: надає лікарю повну інформацію про фармакологічні, фармакокінетичні та біофармацевтичні властивості досліджуваного препарату, допомагає вибрати оптимальний препарат порівняння, здійснити грамотну, поглиблену порівняльну характеристику досліджуваного препарату та існуючих аналогів.

У сфері фармацевтичного бізнесу клінічний провізор проводить роботу з питань висококваліфікованої реклами лікарських засобів, маркетингових досліджень, фармакоекономіки, що закладає наукові основи просування та споживання лікарських засобів різних фірм-виробників. Клінічний провізор — медичний представник фармацевтичних компаній. Поява фахівця такого профілю пов'язана з нагальною потребою сучасного фармацевтичного ринку, розвитком вітчизняної фармацевтичної промисловості.

Професія "Клінічний провізор" внесена до нової редакції Державного класифікатора професій.

Наказом МОЗ України за №231

регламентоване введення цієї посади до штатів лікувально-профілактичних закладів. Все це є запорукою працевлаштування випускників Української фармацевтичної академії.

Таким чином, провізор нового покоління — фахівець, що володіє повним спектром знань про ліки, серед яких клінічні знання відіграють таку ж важливу роль, як і традиційні хіміко-технологічні.

Підготовка клінічного провізора — перспективний напрямок розвитку фармацевтичної освіти в Україні. Дисципліна "Клінічна фармація" внесена до типового навчального плану підготовки провізора на усіх фармацевтичних факультетах України.

Найближчі перспективи розвитку клінічної фармації в Україні передбачають:

— введення посади клінічного провізора в структуру лікувально-профілактичних і аптечних закладів України;

— впровадження елементів клінічної фармації в систему післядипломної підготовки і підвищення кваліфікації провізорів загального профілю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мельников А. //Аптечный рынок. — 1998. — №2. — С. 36-37.
2. Москаленко В.Ф. //Клінічна фармація. — 1998. — Т.3, №1. — С. 5-10.
3. Роль фармацевта в системе здравоохранения: отчет совещания ВОЗ. — Токио, Япония, 31 августа-сентября 1993.
4. Сердюк А.М., Вороненко Ю.П., Вітенко І.С. Сучасні проблеми підготовки кадрів в Україні: Мат. доп. наук.-метод. конф. "Проблеми підготовки медичних та фармацевтичних кадрів в Україні". — Полтава, 1998. — С. 71.
5. Сердюк А.М., Черних В.П., Москаленко В.Ф. //Клінічна фармація. — 1998. — Т. 2, №1. — С. 4-6.
6. Соловьева Е. //Remedium. — 1997. — №9. — С. 14-16.
7. Узденников А. //Провизор. — 1997. — №5. — С. 16-17.
8. Фокус на пациента. Стратегия реформы фармацевтического сектора в новых независимых государствах: Бюл. ВОЗ. — Женева, август 1998. — 40 с.
9. Черних В.П., Зупанець І.А. //Клінічна фармація. — 1997. — Т. 1, №1. — С. 4-6.
10. Bruse J. //International Pharmacy J. — 1998. — Vol. 12, №1. — P. 14-16.
11. Lambert B.L. //International Pharmacy J. — 1998. — Vol. 12, №2. — P. 53-56.
12. McGregor S. //Ibid. — 1996. — №2. — P. 4-5.
13. Moldrup C. //International Pharmacy J. — 1998. — Vol. 12, №3. — P. 47-48.
14. Wood K.M., Mucklow J.C., Boath E.H. //International J. of Pharmacy Practice. — 1991. — №5. — P. 1-5.

Адреса для листування: 310002, м. Харків, вул. Мельникова, 12. Тел. (0572) 47-82-83.
Українська фармацевтична академія

Надійшла до редакції 28.05.1999 р.

ПРОБЛЕМИ РОЗВИТКУ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ В УКРАЇНІ

Л.Є.Зарума, Т.Г.Калинюк

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: клінічна фармація; фармацевтична опіка; освіта пацієнта; належна аптечна практика

На сучасному етапі практичної діяльності провізори повинні займатися фармацевтичною опікою пацієнтів, яка ґрунтується на освітній роботі з ними. Обґрунтовані основні завдання, які повинні бути першочергово вирішені провізорами і фармацевтами для успішного проведення ефективної та безпечної фармакотерапії.

Розвиток клінічної фармації в Україні є необхідним, оскільки ця нова сфера діяльності в охороні здоров'я покликана вирішувати не тільки проблеми медичного, фармацевтичного, але й соціального характеру. Як свідчить досвід світової практики [2], клінічна фармація через інтегрування взаємовідносин між лікарем, провізором і пацієнтом створює позитивний вплив на життя суспільства, враховуючи загальну культуру лікування шляхом освіти пацієнтів в процесі надання їм якісної, ефективної і безпечної фармакотерапії.

У попередньо викладеному нами матеріалі [1] сформульована концепція фармацевтичної опіки пацієнтів, що лікуються в клініці або амбулаторно. Вирішення поставлених завдань вимагає переорієнтації у роботі провізора як лікарняної, так і аптеки відкритого типу. На даний час у наших аптеках немає спеціально підготовлених клінічних провізорів, але в них працюють спеціалісти з достатнім стажем роботи, які повсякденно вирішують багато з тих проблемних завдань, що охоплює система фармацевтичної опіки. Успіх фармацевтичної опіки залежить від рівня інформованості пацієнта, тому спеціалістам у галузі фармації важливо переорієнтувати свою діяль-

ність на роботу, пов'язану з пацієнтом.

Працівникам охорони здоров'я відомо, якої шкоди можуть завдати ліки, прийняті не за призначенням або з порушенням дозування, особливо його періодичності. Часто причиною ускладнень патологічного процесу є некваліфіковане самолікування, яке проводить пацієнт, не усвідомлюючи наслідків фармакотерапії на його організм. Після такого самолікування лікарям доводиться докласти чимало зусиль для встановлення діагнозу і причини захворювання. Утруднює процес лікування і поліпрагмазія, "винуватцями" якої є хворі, які паралельно з призначеними застосовують інші лікарські засоби. Часто, особливо при симптоматичній терапії, хворі можуть передозувати лікарський засіб з метою негайного досягнення терапевтичного ефекту, а при етіотропному лікуванні навпаки "достроково відмінити" призначений антимікробний засіб.

У зв'язку з цим ми вважаємо, що першочерговим завданням для становлення вітчизняної клінічної фармації є освітня робота провізорів з пацієнтами, які отримують призначені лікарем або без рецепта лікарські засоби. Основний аспект професійної діяльності провізора повинен полягати в

інтегруванні окремих ланок, які включають: правильне сприйняття будь-якої (усної чи письмової) інформації від пацієнта; пошук необхідної інформації, пов'язаної з дією лікарських засобів; аналіз і логічне осмислення конкретної ситуації; практичне виконання ситуаційного завдання на основі етико-деонтологічних і нормативно-правових засад.

Найбільш важливе місце в контексті клінічної фармації потрібно відвести переконанню хворого у правильності даних йому лікарем і фармацевтом рекомендацій. Важливо виробити у кожного пацієнта, який відвідує аптеку або отримує лікування в клініці, навички правильного дозування, способу введення і зберігання лікарського засобу, акцентуючи при цьому увагу на тому, що успіх фармакотерапії значною мірою залежить від його ставлення до лікарського засобу.

З метою контролю і можливого керування процесом фармакотерапії доцільно в лікарняних аптеках і аптеках відкритого типу створювати картотеки або комп'ютерну базу даних для пацієнтів з анамнезом їх захворювань, відпущених лікарських засобів і оцінкою результатів лікування. Рационально ввести поняття "постійний" пацієнт у випадку, якщо він більше 60% лікарських засобів отримує в одній і тій же аптеці.

Важливе місце в освітній роботі пацієнта слід відвести питанням повідомлення про виявлену

побічну дію лікарського засобу на його організм, ступінь, характер і спосіб усунення такої дії за участю компетентних спеціалістів. В контексті цієї роботи можна встановити тісний контакт між лікувальним закладом, в якому лікується пацієнт, і аптекою, в якій він отримує лікарські засоби.

Прикладом, вартим для наслідування, можуть бути такі аптечні колективи, які запровадили у себе надання певних медичних послуг (зокрема вимірювання величини артеріального тиску, найпростіших біохімічних показників тощо). Це є одним із елементів участі провізора в керуванні процесом фармакотерапії гіпертонічної хвороби в амбулаторних умовах.

Викладені нами елементи фармацевтичної опіки є одним із аспектів належної аптечної практики, яка на сучасному етапі є важ-

ливим показником діяльності аптечного закладу. Виконання зазначених завдань можливе при умові високої професійної компетентності провізорів і фармацевтів аптек. Остання забезпечується рівнем одержаної до- і післядипломної освіти при постійному самовдосконаленні на основі поєднання набутих знань і навичок з аналітичною оцінкою і логічним осмисленням постійно одержуваної інформації, пов'язаної з сучасною ефективною і безпечною фармакотерапією.

Таким чином, першочерговим завданням у розвитку вітчизняної клінічної фармації є практичне втілення системи фармацевтичної опіки, в якій освітня робота провізора з пацієнтом посідає чільне місце. Для успішної участі в процесі фармакотерапії, особливо амбулаторних хворих, врахування її віддалених наслідків і

результатів, провізор повинен оволодіти сучасними комп'ютерними технологіями і створити в аптеці базу даних про фармакокінетичні і фармакодинамічні особливості лікарських засобів, їх можливу взаємодію з іншими біологічно активними речовинами чи компонентами їжі.

Новим, але необхідним заходом в діяльності аптек є створення банку даних про анамнез захворювань, виявлену побічну дію і фармакотерапію "постійних" пацієнтів, що дає можливість лікарям і провізорам комплексно проводити індивідуалізоване, раціональне і безпечне лікування протягом тривалого періоду. У випадку успішного лікування пацієнти матимуть довіру до такого аптечного закладу, і банк "постійних" пацієнтів буде розширюватися, що необхідно в аспекті сімейної та страхової медицини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Калинюк Т.Г., Зарума Л.Є. //Клінічна фармація. — 1998. — Т.1, №1. — С.61-62.
2. Kenigsberg P.A. et al. Problem solving in pharmaceutical care: Methodological issues for daily practice. / E.S.C.P. 27-th European Symposium of Clinical Pharmacy (Final Programme Abstract). — 1998. — P. 51.

Адреса для листування: 290008, м. Львів,
вул. Бр. Рогатинців, 12. Тел. (0322) 76-85-84.
Львівський державний медичний університет

Надійшла до редакції 17.05.1999 р.

ІНФОРМАЦІЙНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОЕКОНОМІКИ

Б.Л.Парновський, Г.Ю.Яцкова, О.М.Заліська, М.В.Слабий

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: база даних; інформування пацієнтів; моделі вартості фармакотерапії; фармакоекономіка; фармацевтична інформатика

Розглянуті питання застосування інформаційної служби у відповідності з вимогами ринку та перебудовою її організаційно-методичної діяльності. Вироблені принципи оптимізації інформаційного забезпечення лікарів, пов'язані з особливостями захворювання, лікарського препарату, станом пацієнта, його купівельною спроможністю та фінансовим забезпеченням лікувально-профілактичного закладу. Розглянуті найбільш плідні напрямки фармакоекономіки, зокрема створення вартісних моделей фармакотерапії. Розроблені моделі фармакотерапії для урологічних хворих у стаціонарі з урахуванням нозологічних форм захворювань і розрахунками вартості їх лікування.

Теоретичні основи фармацевтичної інформатики були обґрунтовані у 1970-80 роках. Були створені фармацевтичні інформаційні мови та інформаційно-пошукові системи, встановлені профільні довідково-інформаційні фонди [5], визначена потреба у фармацевтичній інформації [1], обґрунтовані методи побудови баз даних про лікарські засоби [8], а також система підготовки спеціалістів з фармацевтичної інформації [2]. Була апробована комп'ютерна система для перевірки правильності виписаних рецептів [7].

Теоретичні розробки 90-х років були спрямовані на побудову фармацевтичних баз знань: експертних [4, 9] та дидактичних (публікації А.А.Рижова та співавт.) за допомогою когнітологічних підходів.

Створену на основі вищевказаних теоретичних розробок систему фармацевтичної інформації (ФІ) очолював Центр ФІ при Головному аптечному управлінні, якому були підпорядковані обласні (міські) центри (відділи) ФІ при аптечних управліннях (виробничих об'єднаннях), а також кабінети ФІ при великих поліклініках. Вони проводили організацій-

но-методичне та інформаційне забезпечення з питань лікознавства. Регулярно видавалися інформаційні матеріали про нові лікарські засоби. Здійснювалось інформаційне забезпечення лікарів, провізорів та населення з урахуванням їх групової та індивідуальної потреби в інформації.

У даний час централізована система ФІ в Україні зруйнована. Реклама ліків у засобах масової інформації, а також у класичних і численних нових періодичних фармацевтичних виданнях не спроможна компенсувати єдиної системи фармацевтичної інформації, оскільки їй бракує повноти, об'єктивності, систематичності та типовості. Реклама орієнтована в основному на імпорتنі лікарські засоби. Довідники, що масово видаються, практично не містять даних про результати клінічних спостережень за дією лікарських засобів [1], а саме це, насамперед, цікавить висококваліфікованих лікарів. Відновлення інтегральної системи ФІ України є актуальною проблемою.

Системи ФІ розвинутих країн містять ряд нових для нас параметрів, які доцільно враховувати. Зокрема, оптимізація інформаційного забезпечення стосується хво-

рих та членів їх родин. За даними літератури [11] нові аспекти інформування пацієнтів включають:

- повний перелік доз лікарського засобу з урахуванням усіх факторів: віку, шляху введення, лікарської форми (як правило, дози для ін'єкційних розчинів не вказуються), показань до застосування тощо;

- детальний спосіб застосування;

- особливості дієти протягом курсу терапії: вказуються продукти, які потрібно виключити з раціону і, навпаки, додати до нього;

- проміжок часу між вжитою дозою і першими проявами активності лікарського препарату в залежності від захворювання і лікарської форми;

- тривалість дії — проміжок часу, коли вжита доза лікарського засобу зберігає свою активність в організмі в залежності від захворювання і лікарської форми;

- рекомендації щодо дій хворого при порушенні ним режиму застосування лікарського засобу (забув прийняти або вжив зайву дозу, порушив дієту);

- повний перелік побічних ефектів з акцентуванням уваги на частоті їх виникнення, необхідності консультації лікаря, діях хворого у разі їх виникнення;

- рейтинг небезпечності передозування;
- симптоми отруєння та дії хворого по їх усуненню;
- перелік станів (синдромів, супутніх захворювань), інших лікарських засобів, що вживаються одночасно, результат їх впливу на ефективність лікарського препарату в організмі хворого і відповідні рекомендації щодо зміни режиму застосування;
- особливості застосування лікарського засобу пацієнтами, що належать до "груп ризику": вагітні, жінки у період лактації, діти, у тому числі новонароджені, особи віком понад 60 років, а також водії автотранспорту, особи, що виконують тяжку фізичну роботу, при вживанні алкоголю;
- рейтинг ризику виникнення наркотичної залежності;
- механізм найбільш безпечного для хворого припинення застосування лікарського засобу;
- особливості довготривалого курсу терапії: перелік можливих результатів дії лікарського препарату, перелік тестів (лабораторних аналізів, обстежень різного характеру), які необхідно пройти хворому;
- необхідність рецепту для придбання лікарського засобу в аптеці;
- перелік захворювань (станів, синдромів), для лікування яких хворий може самостійно або після консультації фармацевта застосувати лікарський препарат;
- практичні аспекти поведінки хворого щодо управління своїм лікуванням (під час візиту до лікаря, при спілкуванні зі фармацевтом тощо).

Крім того, хворі і члени їх родин інформуються про основні анатомо-фізіологічні характеристики органів та їх систем, причини, що обумовлюють їх патологію, а також спрощений механізм дії лікарських засобів, які використовуються для терапії вказаних патологій.

Оптимізація інформаційного забезпечення лікарів повинна базу-

ватися на наступному принципі: при виборі раціонального варіанту фармакотерапії лікар враховує фактори, пов'язані з особливостями захворювання (нозологічна форма, ступінь тяжкості, характер перебігу, етап захворювання, наявність супутньої патології, ускладнень, мета лікування: профілактика, у тому числі рецидивів, реабілітація тощо), особливостями організму пацієнта (вік або маса, або поверхня тіла, функціональний стан нирок, печінки, загальна реактивність до інфекційних та інших негативних чинників зовнішнього середовища, індивідуальна чутливість до лікарського засобу), особливостями власне лікарського препарату (механізм дії, комплекс терапевтичних ефектів, ступінь активності, комплекс негативних побічних реакцій, ступінь їх вираженості, можливі шляхи введення, лікарська форма, аспекти біофармації, взаємодія з іншими лікарськими засобами, продуктами харчування та ін.), а також купівельну спроможність пацієнта і фінансове забезпечення лікувально-профілактичного закладу і, отже, аспекти фармакоекономіки.

Фармакоекономіка є одним з найбільш плідних напрямків багатьох наукових шкіл в Україні. Поряд з аналізом ринку лікарських засобів важливим напрямком фармакоекономіки є розробка вартісних моделей для діагностичних лікарських засобів [6], а також схем фармакотерапії різних патологій з урахуванням форми, стадії, особливостей перебігу захворювань та інших факторів [10]. Перспективним є розробка баз даних, об'єктами яких є вартісні моделі фармакотерапії. Зокрема, опрацьовані фармакоекономічні моделі для урологічних хворих, що лікуються у стаціонарі [3].

Шляхом вивчення звітних даних про захворюваність урологічних відділень в Україні було встановлено, що основну питому вагу складають дві патології: сечокам'яна хвороба (близько 60%) та інфекційно-запальні процеси сечостатевої системи (30%). Математичний аналіз показників три-

валості лікування цих захворювань показав, що їх середні значення є величинами статистично достовірними та очікуваними в межах 12,8-13,4 ліжко-днів при сечокам'яній хворобі та 15,3-16,1 ліжко-днів при інфекційних процесах. Проведені аналогічні дослідження цих показників диференційовані в обласних, міських і районних урологічних відділеннях. При цьому встановлено, що фактично тривалість лікування в обласному і міському стаціонарах на 19,5% менша, ніж в районному відділенні. Ці результати були використані при побудові фармакоекономічних моделей.

Методом експертних оцінок були одержані 12 моделей фармакотерапії сечокам'яної хвороби, які включають препарати для патогенетичного, етіотропного і симптоматичного лікування в залежності від хімічного складу каменів (уратні, оксалатні, фосфатні) та наявності (відсутності) супутнього запального процесу. Так, модель лікування уратних каменів на основі вітчизняних специфічних препаратів (алопуринол, солімок, уролесан, фурагін) для одного хворого, враховуючи тривалість лікування, коштувала 7,4 грн. (на 06.1997 р.) в обласному стаціонарі та 8,8 грн. у районному відділенні. Аналогічна схема лікування, яка включала імпортні препарати (алопуринол, нітрофурантоїн, ураліт-у, цистон), мала вартість 26,8 грн. та 32,4 грн. відповідно.

За аналогічним підходом були одержані 12 вартісних моделей фармакотерапії інфекційно-запальних процесів сечостатевої системи в залежності від локалізації (пієлонефрит, цистит, уретрит) та стадії захворювання (гостра, хронічна). З урахуванням частоти госпіталізації хворих з уратними, оксалатними, фосфатними каменями була обчислена інтегральна вартість терапії 100 хворих на сечокам'яну хворобу, яка складала 3908±400 грн. Розрахована за аналогічною методикою вартість лікування 100 хворих на інфекційно-запальні процеси нирок складала 4956±540 грн. (на 06.1997 р.).

На наш погляд, побудова баз даних, які включатимуть фармакоеконімічні параметри при різних варіантах фармакотерапії, дозволить оперативно одержувати вихідну інформацію для розрахунків фінансового забезпечення лікувальних установ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Билобрын С.А. Разработка типовой системы фармацевтической информации аптечного управления: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. — Львов, 1983. — 24 с.
2. Гордиенко Л.А. Оптимизация системы подготовки и усовершенствования специалистов по фармацевтической информации: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. — Львов, 1987. — 16 с.
3. Заліська О.М. Оптимізація лікарського забезпечення урологічних хворих у стаціонарі: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Львів, 1997. — 22 с.
4. Паламарчук И.Д., Рыжов А.А., Рудич В.Н. Разработка концептуальной модели информационно-экспертной системы "Онколог". Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. статей. — Запоріжжя, 1997. — Вип. 1. — С. 352-359.
5. Парновский Б.Л., Прокопишин В.И., Брумарел М.Д., Гордиенко Л.А. Основы фармацевтической информации. — Кишинев: Штиинца, 1986. — 163 с.
6. Рязанова К.І. Фармацевтичне забезпечення медичної діагностики (в кардіології та онкології): Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Львів, 1997. — 20 с.
7. Слабий М.В. Моделювання інформаційного забезпечення експертних систем на ЕОМ для провізорів-організаторів: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Львів, 1992. — 21 с.
8. Смирнова Л.Ф. Информационное обеспечение баз данных о лекарственных средствах: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. — Львов, 1986. — 24 с.
9. Яцкова Г., Парновская Л., Парновский Б. //Revista farmaceutica a Moldovei. — 1995. — № 1. — С. 15-19.
10. Яцкова Г.Ю., Парновський Б.Л. //Фармац. журн. — 1993. — № 2. — С. 63-66.
11. The new guide to MEDICINES & DRUGS / Chief Medical Editor Prof. John A. Henry MB FRCP. — London: Dorling Kindersley Ltd., 1998. — 480 p.

Адреса для листування: 290010, м. Львів,
вул. Пекарська, 69. Тел. (0322) 52-70-42.
Львівський державний медичний університет

Надійшла до редакції 18.05.1999 р.

ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ “ЛІПОДОКС” У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

*О.В.Пономарьова, Л.П.Кіндзельський, Г.І.Кулик**

Український науково-дослідний інститут онкології та радіології МОЗ України
Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є.Кавецького АМН України*

Ключові слова: доксорубіцину гідрохлорид; лімфогранулематоз; ліподокс; ліпосомальна форма; хіміотерапія

Відображені можливості застосування форми доксорубіцину гідрохлориду — препарату “Ліподокс” виробництва фірми “Біолік” у лікуванні лімфогранулематозу. Проведений порівняльний аналіз ефективності та побічних ефектів ліпосомальної та вільної форм доксорубіцину гідрохлориду. Доведено, що за клінічною ефективністю препарат “Ліподокс” — доксорубіцину гідрохлорид у ліпосомальній формі перевершує доксорубіцину гідрохлорид у вільній формі у випадках резистентних та агресивних форм лімфогранулематозу та істинних рецидивів хвороби Ходжкіна, що виникли у зоні значних фіброзних змін. Побічні ефекти, що виникають внаслідок застосування ліподоксу, не викликають загрози для життя та здоров’я хворих і не є перешкодою для застосування препарату в клінічній практиці.

Цитостатична терапія злоякісних новоутворень вимагає максимального знищення клітин пухлини, що, як наслідок, призводить до значної загальнотоксичної дії, яка в свою чергу обмежує ефективність протипухлинних препаратів. Існує багато шляхів пом’якшення клінічних проявів загальної токсичності. Одним з них є підвищення рівня селективності цитостатиків, що можливе за рахунок направлено-го транспорту хіміопрепаратів в організмі за допомогою систем-переносників. Одним з підходів до вирішення цієї проблеми є мікрокапсулювання цитостатиків. Так, запропоноване застосування нових лікарських форм протипухлинних препаратів при лікуванні первинних і метастатичних пухлин шлунка [1], печінки, нирок, селезінки, підшлункової залози та деяких інших локалізацій [2]. Для забезпечення цілеспрямованої доставки цитостатиків до органів-

мішеней різними авторами запропоноване використання багатьох типів мікросфер як носіїв цитостатиків: мікросфери альбуміну [7], ацетилцелюлози [4], крохмалю тощо. Однак усі згадані носії мали істотні недоліки (токсичність, алергенність, нездатність до утворення сполук з цитостатичним засобом та ін.).

Носії фармакологічно активних речовин з метою забезпечення максимального ефекту лікування мають запобігати розщепленню активної речовини у кровоносному руслі та міжтканинній рідині для забезпечення її доставки до клітин-мішеней; це дозволяє збільшити концентрацію хіміопрепарату в зоні ураження. Вони також повинні бути досить пластичними, щоб запобігати травмуванню стінки судин. Повільне вивільнення препарату з мікрокапсули дозволяє, по-перше, збільшити дозу цитостатику, по-друге, досягти пролонгації дії препарату

і, по-третє, зменшити рівень токсичності [6].

Результати численних досліджень показали, що одним з таких багатофункціональних носіїв, що відповідають згаданим вище умовам, є ліпосоми [3, 5]. Їх перевагою перед іншими мікрокапсулами є природне походження. Завдяки унікальним властивостям ліпосом можливе включення до цих речовин різних класів — як низькомолекулярних водорозчинних препаратів, так і високомолекулярних ліпофільних сполук. Такі якості дозволяють визнати ліпосоми як найперспективнішу “оболонку” для створення нових лікарських форм в онкології, які дозволяють значно поширити можливості хіміотерапії злоякісних новоутворень [1].

Метою дослідження є покращення результатів первинного та протирецидивного лікування лімфогранулематозу шляхом застосування поліхіміотерапії, до складу якої включена ліпосомальна форма доксорубіцину гідрохлориду — препарат “Ліподокс” виробництва фірми “Біолік”.

Матеріали та методи

Лікування ліподоксом (доксорубіцину гідрохлоридом у ліпосо-

О.В.Пономарьова — кандидат мед. наук, науковий співробітник відділу лімфопрліферативних захворювань Українського НДІ онкології та радіології МОЗ України (м. Харків)

Г.І.Кулик — доктор мед. наук, професор, провідний науковий співробітник відділу механізмів протипухлинної терапії Інституту експериментальної патології, онкології та радіології ім. Р.Є.Кавецького АМН України (м. Київ)

Таблиця 1

Розподіл хворих на лімфогранулематоз за віком

Вік	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Кількість хворих (осн./контр.)	5/3	5/2	5/4	1/1	2/1	2/1	-

Таблиця 2

Розподіл хворих на лімфогранулематоз за морфологічним варіантом та стадією процесу

Морфологічний варіант	Стадія захворювання (осн/контр)								Всього	З них рецидивів
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB		
Нодулярний склероз	-	-	-	1/0	-	1/0	-	-	2/0	2/0
Змішаноклітинний	-	-	2/1	2/2	0/1	2/0	-	-	6/4	3/2
Лімфоїдне виснаження	-	-	-	0/3	-	-	-	1/0	1/3	-
Лімфома Леннерта	-	-	0/1	-	1/0	1/0	-	-	2/1	-
Не встановлений	-	-	3/0	-	-	4/2	2/0	-	9/2	4/1
Всього	-	-	5/2	3/5	1/1	8/2	2/0	1/0	20/10	9,3

мальній формі) було проведене 20 хворим з різними гістологічними варіантами лімфогранулематозу (основна група). Розподіл хворих за віком наведений у табл. 1. Контрольну групу складали 10 хворих на лімфогранулематоз, які отримували лікування із застосуванням доксорубіцину гідрохлориду у вільній формі виробництва ФАС "Ферейн", Росія. Основна група складалась з 13 чоловіків та 7 жінок, контрольна — з 6 чоловіків та 4 жінок.

Діагноз усім хворим був встановлений морфологічно. Ступінь розповсюдження процесу визначався клінічно, ехографічно або рентгенологічно. В основній групі 9 пацієнтів отримували первинне лікування, 11 — протирецидивне; в контрольній групі 7 хворим було проведене первинне, а 3 пацієнтам протирецидивне лікування. Розподіл хворих за морфологічним варіантом та стадією процесу наведений у табл. 2.

Хворі на лімфогранулематоз отримували курси поліхіміотерапії в складі вінкрестину в дозі 1,4 мг/м² внутрішньовенно на 1 та на 8 добу та ліподоксу в дозі 35 мг/м² внутрішньовенно краплинно на 2 та на 9 добу (схема АОР); у випадках важкого перебігу хвороби з вираженим загальним токсикозом до курсу поліхіміотерапії додавали циклофосфан у дозі 500 мг/м² на 3 та на 10

добу (схема АСОР). 8 хворих на лімфогранулематоз з поганими прогностичними ознаками отримували по 2 курси за схемою АОР або АСОР з ліподоксом. Препарат порівняння (доксорубіцину гідрохлорид у вільній формі) застосовували в такому ж режимі та складі аналогічних схем.

Крім того, хворі отримували при необхідності антиеметики, гепатопротектори, гемостимулюючі, кардіотропні препарати, у 2-х випадках — кортикостероїди, а за потребою — дезінтоксикаційну терапію.

Результати та їх обговорення

Усі хворі були обстежені перед лікуванням та після нього із застосуванням клінічних, лабораторних, рентгенологічних та ультразвукових методів. Отримані результати були оброблені методами варіаційної статистики. Результати дослідження фармакодинамічних ефектів хіміотерапії із застосуванням ліподоксу та вільної форми доксорубіцину наведені в табл. 3-4.

Хворі на лімфогранулематоз отримували 1-2 курси поліхіміотерапії з ліподоксом: індукційні — під час первинного лікування, а реіндукційні — при лікуванні рецидиву. В усіх випадках хворі мали пухлинні маси, динаміку регресії яких під впливом лікування

можна було контролювати. В усіх 20 хворих, що отримували поліхіміотерапію (ПХТ) з ліподоксом, у різні строки від початку лікування розпочинався процес резорбції уражених патологічним процесом лімфатичних вузлів, тобто клінічна ефективність поліхіміотерапії з ліподоксом складала 100%.

Слід відмітити, що у хворих, які отримували поліхіміотерапію за схемою АОР (вінкрестин+ліподокс), початок процесу резорбції пухлинних мас дещо запізнявався у порівнянні з підгрупою, яка отримувала ПХТ за схемою АСОР (вінкрестин, ліподокс, циклофосфан), та з контрольною групою, в якій пацієнти отримували ПХТ за схемою АОР з вільною формою доксорубіцину: якщо у підгрупі, що отримувала ПХТ за схемою АСОР, резорбція лімфатичних вузлів розпочиналась безпосередньо після початку лікування (3-4 доба), а в контрольній групі, що отримувала ПХТ за схемою АОР з вільною формою доксорубіцину, на 4-7 добу, то у підгрупі, яка отримувала ПХТ за схемою АОР з ліподоксом, початок процесу резорбції був зафіксований у дуже широкому діапазоні часу (від 3 до 14 доби). Однак тривалість дії курсу ПХТ за схемою АОР з ліподоксом суттєво перевищувала таку при проведенні ПХТ за схемою АОР або АСОР з вільною формою доксо-

Таблиця 3

Показники периферійної крові хворих на лімфогранулематоз до та після курсу ПХТ

Показник	Основна група		Група контролю	
	до курсу	після ХТ	до курсу	після ХТ
Гемоглобін, г/л	117,2±9,13	117,9±8,43	119,5±7,14	114,3±9,31
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	238,6±7,64	195,3±6,25	244,4±9,79	190,9±15,3
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	6,25±0,51	3,79±0,21	6,35±0,33	4,09±0,39
Базофіли, %	0,28±0,06	0,56±0,11	0,10±0,01	0,50±0,03
Еозинофіли, %	3,00±0,54	4,47±0,79	3,30±0,90	3,83±0,69
Нейтрофіли юні, %	0,05±0,02			
Нейтрофіли паличк., %	4,94±0,41	5,88±0,44	5,94±1,23	6,34±1,19
Нейтрофіли сегм., %	60,82±1,33	60,71±2,08	59,98±1,25	64,53±1,51
Лімфоцити, %	23,06±1,12	19,23±1,52	25,01±2,26	18,25±3,09
Моноцити, %	8,76±0,55	7,05±0,39	8,19±1,72	6,76±2,01
ШОЕ, мм/год.	37,94±1,85	37,33±2,23	35,55±5,19	27,64±5,56

рубіцину. У випадках агресивного клінічного перебігу ПХТ з ліподоксом забезпечувала можливість успішного завершення програми первинного радикального лікування та досягнення ремісії. У 2 хворих з рецидивами лімфогранулематозу та вторинною медикаментозною резистентністю, попереднє лікування яких з включенням вільної форми доксорубіцину гідрохлориду було неефективним, ПХТ з ліподоксом дозволила реіндукувати ремісію. В одному випадку в результаті ПХТ з ліподоксом була досягнута резорбція істинного рецидиву лімфогранулематозу у пахвинно-здухвинних лімфатичних вузлах, щільно оточених фіброзно зміненими тканинами та недосяжних для попереднього лікування із застосуванням агресивних хімотерапевтичних режимів.

Клінічна ефективність ліподоксу вивчалась у динамічному спостереженні за всіма 20-ма хворими основної групи, однак найбільш інформативна у цьому відношенні була підгрупа хворих, які отримали по 2 курси ПХТ за схемами АОР (7 хворих) та АСОР (4 хворих) з ліпосомальною формою доксорубіцину. До моменту закінчення 2 курсів ПХТ лімфатичні вузли в усіх 11 хворих зменшились на 60-90%, тобто клінічна ефективність курсу лікування складала 100%. Явища загальної інтоксикації в усіх хворих після закінчення курсу лікування були повністю ліквідовані. Усі хворі цієї підгрупи були віднесені до категорії прогностично неблагонадійних, однак вони повністю пройшли програму первинного радикального або протирецидивного лікування. В процесі подаль-

шого спостереження було встановлено, що всі первинні хворі (6 пацієнтів) знаходяться у стані повної ремісії; у 3 хворих з рецидивами різної локалізації реіндукована стійка ремісія; подальший стан двох хворих з рецидивами невідомий. У підгрупі контролю (10 хворих на лімфогранулематоз, віднесених до прогностично неблагонадійної категорії, які отримали по 2 курси ПХТ з вільною формою доксорубіцину за схемою АОР або АСОР у складі первинного або протирецидивного лікування) ефективність проведеного курсу складала 90% (в одному випадку спостерігалось прогресування на фоні лікування), у двох випадках були зареєстровані ранні рецидиви.

Був здійснений також порівняльний аналіз побічних ефектів ліподоксу та вільної форми доксо-

Таблиця 4

Біохімічні показники сироватки крові хворих на лімфогранулематоз до та після ПХТ

Показник	Основна група		Група контролю	
	до курсу	після ХТ	до курсу	після ХТ
Білірубін, ммоль/л	10,73±4,36	9,97±3,87	13,65±2,54	15,95±2,35
Загальний білок, г/л	66,94±1,83	69,47±1,74	69,35±1,83	63,13±1,97
Цукор крові, ммоль/л	4,84±0,61	4,75±1,40	5,09±0,55	6,02±0,54
Сечовина, ммоль/л	5,81±2,23	5,78±1,78	5,54±0,69	6,10±0,55
Лужна фосфатаза, ммоль/год.-л	2290,67±11,48	1909,37±144,42	1855,78±117,54	1555,56±155,56

рубіцину гідрохлориду під час проведення курсів ПХТ хворим основної (20 хворих) та контрольної (10 хворих) груп.

Найважливішими з побічних ефектів ліподоксу, які можуть лімітувати його дозу як і дозу доксорубіцину, є кардіотоксичність та мієлосупресія. Однак ступінь виявлення згаданих побічних ефектів менший, ніж у доксорубіцину, що дає можливість повністю виконати протокол лікування. В табл. 3 та 4 наведена динаміка гематологічних та біохімічних показників основної та контрольної груп до та після ПХТ.

Як видно з наведених даних, після курсу ПХТ в основній та контрольній групах виникає помірна лейкопенія. Рівень лейкоцитів у основній групі хворих на лімфогранулематоз знижується на 39,36%, у групі контролю — на 35,59%, лімфоцитів — на 16,61% (в основній групі) та на 27,03% — у контрольній. Відмічається також зниження кількості тромбоцитів: у основній групі — на 18,07%, у контрольній — на 21,89%. Пропорційно рівню зниження лімфоцитів збільшився відсотковий вміст нейтрофілів в усіх підгрупах. Слід відмітити тенденцію до зростання еозинофілів в основній групі після курсу ПХТ — на 49%, у контрольній — на 16%; недивлячись на статистичну недостовірність різниці цього показника в основній та контрольній групах це явище не можна залишити без уваги, тому що воно свідчить (у поєднанні з побічними ефектами, що спостерігались під час введення препарату) про більш виражену здатність ліподоксу до алергізації за рахунок ліпідного компонента, ніж у препараті порівняння. До закінчення першого курсу ПХТ у основній групі ШОЕ знизилась на 1,61%, у групі контролю — на 20,78%. Однак, у процесі подальшого спостереження було виявлено, що в основній групі ШОЕ продовжує знижуватись і через 2 тижні після закінчення ПХТ досягає $22,37 \pm 6,22$ мм/год. (знижується на 41,04%). У групі контролю ШОЕ наприкінці другого тижня після закінчення ПХТ істотно

не змінюється, а в окремих прогностично неблагонадійних випадках підвищується. Інші показники периферійної крові істотних змін внаслідок лікування не зазнали.

Мієлосупресія виявляється, як правило, на 10-14 день після введення ліподоксу, гематологічні показники відновлюються через 20-21 день.

Статистично достовірні зміни з боку жодного з біохімічних показників сироватки крові після проведення курсу ПХТ не були виявлені ні в основній, ні у контрольній групі хворих на лімфогранулематоз. Привертає увагу динаміка зміни білірубину: якщо у контрольній групі відмічається тенденція до підвищення білірубину після ПХТ, то в основній групі білірубін практично не змінюється. Зміни статистично недостовірні, однак вказують на менш травматичну, ніж у препараті порівняння, дію ліподоксу на печінку.

З боку загального аналізу сечі зміни, пов'язані з проведенням курсу ПХТ, не були виявлені у жодного з пацієнтів як основної, так і контрольної груп.

Серед побічних ефектів у хворих основної групи слід відмітити, в першу чергу, короткочасне відчуття жару під час внутрішньовенного крапельного вливання препарату, яке проходило довільно (20% пацієнтів, що отримували ліподокс). У двох випадках хворі відмічали короткочасний озноб після крапельниці з ліподоксом; в одному випадку після введення препарату відмічалась нудота. Слід підкреслити, що відчуття жару та озноб виникали тільки у тих випадках, коли ПХТ з ліподоксом проводилась без застосування кортикостероїдів. У контрольній групі ці ускладнення не були зареєстровані. Алопеція виникала пізніше (як правило, після 2 курсів ПХТ з ліподоксом) і рідше, ніж у випадках із застосуванням доксорубіцину (30% в основній групі та 50% у контрольній); ступінь вираженості цього ускладнення також дещо менший, ніж у препараті порівняння. Жодного випадку діареї, циститу, кардіо-, нейро- або нефротоксичної дії ні в ос-

новній, ні у контрольній групі не було зареєстровано.

Аналіз вихідних даних ЕКГ хворих основної групи демонструє наступне: у 4 хворих (20%) — варіант вікової норми; у 5 хворих (25%) — дистрофічні зміни у міокарді; у 3 пацієнтів (15%) — гіпоксія міокарда; у 4 осіб (20%) — дифузні зміни у міокарді; у 2 хворих (10%) — виражені гіпоксичні зміни в міокарді, ХІХС; по 1 випадку (5%) — гіпертрофії правого передсердя та гіпертрофії лівого шлуночка з неповною блокадою лівої ніжки пучка Гіса на фоні гіпоксії міокарда. Після курсів ПХТ з ліподоксом у жодному випадку не було зареєстровано погіршення електрокардіографічної картини.

Як видно з наведених даних, рівень гематологічної токсичності та ступінь змін біохімічних показників при застосуванні ліподоксу (доксорубіцину гідрохлориду в ліпосомальній формі) та препарату порівняння (доксорубіцину гідрохлориду у вільній формі) не мають статистично значущих відмінностей і не виходять за межі середньостатистичної норми. Спектр побічних ефектів ліподоксу, який відрізняється від такого спектру препарату порівняння, зумовлений наявністю в ліпосомальній формі доксорубіцину ліпідного компонента, що забезпечує більшу реактогенність ліподоксу. Побічні реакції в жодному випадку не були причиною відміни препарату, проходили довільно і не потребували додаткового призначення медикаментів.

ВИСНОВКИ

Таким чином, за клінічною ефективністю препарат "Ліподокс" — доксорубіцину гідрохлорид у ліпосомальній формі переважає доксорубіцину гідрохлорид у вільній формі у випадках резистентних та агресивних форм лімфогранулематозу та істинних рецидивів хвороби Ходжкіна, що виникли в зоні значних фіброзних змін. Побічні ефекти, які виникають внаслідок застосування ліподоксу, не викликають загрози для життя та здоров'я хворих і не є перешкодою для його застосування в клінічній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дудніченко О.С. Ліпосомальні препарати та інші модифікатори хіміотерапії при раку шлунково-кишкового тракту IV стадії: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1996. — 32 с.
2. Петруша Н.А., Григорьева М.В., Рахлевский Л.В. и др. //Эксперим. онкология. — 1993. — Т. 15, №3. — С. 68-71.
3. Сыновец О.А., Лапшин Д.Е., Руденко Ю.В. //Врачеб. дело. — 1991. — №6. — С. 16-20.
4. Чиссов В.И., Борисов В.И., Русаков И.Г. и др. //Эксперим. онкология. — 1987. — Т. 9, №1. — С. 65-68.
5. Швеиц В.И., Краснопольский Ю.М. //Вестник АМН СССР. — 1990. — №6. — С. 19-28.
6. Harich M.P. //Biochem. Soc. Trans. — 1985. — Vol. 13, №2. — P. 513-516.
7. Willmott N., Cummings J., Stuart J.E.B. et al. //Biopharmac. and Drug Disp. — 1985. — Vol. 6. — P. 91.

Адреса для листування: 252022, м. Київ,
вул. Васильківська, 45. Тел. (044) 228-44-72.
Інститут експериментальної патології, онкології
та радіології ім. Р.Є.Кавецького АМН України

Надійшла до редакції 15.03.1999 р.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про внесення змін у розділ інструкції “Заходи перестороги” щодо препаратів “Зокор” та “Мевакор”, пов’язане з повідомленнями науково-дослідного відділу компанії “MSD” (США) стосовно зареєстрованих випадків побічної дії препарату “Мібефрадил дигідрохлорид” (“Posicor”) виробництва компанії “Roche”

Компанія “MSD” (США) повідомляє, що найближчим часом очікується уточнений варіант інструкції для лікарів щодо препаратів “Зокор” та “Мевакор”. Внесені зміни стосуються розділу “Заходи перестороги” і пов’язані з повідомленням науково-дослідного відділу “MSD” щодо зареєстрованих трьох випадків рабдоміолізу (один з них фатальний), які виникли невдовзі після початку лікування мібефрадилу дигідрохлоридом (“Posicor”, компанія “Roche”) у пацієнтів, що отримували зокор.

“Posicor” — новий блокатор Са каналів, показаний при гіпертонії та стійкій стенокардії, надійшов у продаж у США в липні 1997 року, був зареєстрований у Швейцарії, в усіх країнах Європейського союзу, крім Швеції, у Бразилії, а також в Аргентині, Бангладеш, Чилі, Коста Ріка, Курачао, Ель Сальвадорі, Гватемалі, Перу, Філіпінах, Венесуелі, Чехії, Азербайджані, Казахстані, Туркменії та деяких інших країнах Латинської Америки та Азії (конкретно не зазначено). У деяких з цих країн “Posicor” (мібефрадил) надійшов у продаж, стан ринку інших країн невідомий, вірогідніше за все, цей препарат був поданий фірмою “Roche” до реєстрації в усьому світі.

“Posicor” є блокатором Са каналів тривалої дії. Він метаболізується CYP3A4 і/або CYP2D6 та CYP3A4; його метаболіти також здатні зв’язувати активність CYP3A4. У вкладинці-листівці зазначено:

1. Використання інгібіторів HMG-CoA асоціювалось з рабдоміолізом, що могло проявлятися частіше в тих випадках, коли паралельно приймалися ліки, які зв’язують CYP3A4.

2. Недивлячись на те, що у випадках прийому препарату така взаємодія зафіксована не була, можливість її виникнення повинна бути прийнята до уваги.

Нам відомо, що фірма “Roche” на даний момент обговорює з FDA шляхи доповнення інструкції по застосуванню препарату “Posicor”. Відповідна інформація, отримана нами, вказує на те, що такі прояви непоодинокі.

Недивлячись на це, фірма “Merck” проінформувала FDA щодо ситуації, яка склалась, водночас переглянувши листівки-вкладинки до препаратів “Зокор” та “Мевакор”.

Підкреслюємо, що така взаємодія препарату (на даний момент повідомляється про зокор) повинна очікуватися при одночасному прийомі з іншими статинами, які метаболізуються CYP3A4. Незважаючи на те, що інші блокатори Са каналів метаболізуються CYP3A4, що підтверджується їх широким використанням (у тому числі і зокору) та обмеженою кількістю повідомлень про міопатію і рабдоміолізис, опублікованих після виходу препаратів на ринок, ця проблема насамперед стосується не всього класу блокаторів Са, а лише препарату “Posicor” (препарат не зареєстрований у нашій країні), але ми вважаємо за необхідне сповістити Державний науково-експертний центр МОЗ України про існуючу ситуацію.

Зміни, внесені до інформації для лікарів стосовно препаратів “Зокор” та “Мевакор”, будуть передані до Державного науково-експертного центру лікарських засобів після одержання їх кінцевої версії.

Інформація надійшла від “Merck Sharp & Dohme Idea Inc. Ukraine Region”.

ТІОЛОЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ СЕЛЕКТИВНОГО ЗВ'ЯЗУВАННЯ ТА ВНУТРІШНЬОЇ АКТИВНОСТІ РЕАКЦІЇ ВЗАЄМОДІЇ БІЛКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ З ЦИТОСТАТИКАМИ ТА МЕТОДИ ЇХ ОЦІНКИ

В.Й.Кресюн, В.В.Костюшов, О.Л.Тимчишин*, Л.А.Костюшова*, В.В.Морозкін*, В.В.Годован*

Одеський державний медичний університет
411 Одеський військовий госпіталь*

Ключові слова: цитостатики; SH- та SS-групи; селективна взаємодія

Робота присвячена аналізу молекулярних тіолозалежних механізмів реакції селективного зв'язування білків сироватки крові з цитостатиками. Встановлено, що у онкологічних хворих у реакційних сумішах сироватки крові з цитостатиками in vitro спостерігається феномен появи вільних небілкових SH-груп, що свідчить про наявність у сироватці крові таких хворих трансформованих білків, які відрізняються тим, що вони набули властивості вступати у реакцію селективної взаємодії з цитостатиками і проявляти при цьому внутрішню активність. Встановлено також, що загальний неспецифічний тіолозалежний механізм внутрішньої активності реакції взаємодії білків сироватки крові з цитостатиками в усіх обстежених групах реалізується за рахунок окислення білкових SH-груп, підвищення вмісту SS-груп і порушення їх співвідношення, що призводить до зсуву білкового SH/SS RED/OX-потенціалу в реакційних сумішах у бік окисних форм.

Теорія рецепторів, яка була розроблена при спробах з'ясувати дію фізіологічно активних речовин, явища гістотропізму, паразитотропізму та органотропізму, набуває в нинішній час у фармакології все більшого значення [1]. Постулат, сформульований П.Ерліхом, "corpora non agunt nisi fixata — речовини не діють, якщо не фіксуються", став лейтмотивом усіх досліджень, що стосуються молекулярних механізмів взаємодії лікарських речовин з рецепторами. Звичайно, дія речовини на тканину залежить як від характеру її афінної чи неспецифічної взаємодії з рецептором, так і від внутрішньої активності цієї реакції [12]. Природно, виникає питання, по-перше, як оцінити характер взаємодії лікарської речовини з рецептором і, по-друге, як визначити вну-

трішню активність реакції цієї взаємодії. В клінічній та експериментальній фармакології ця проблема є найважливішою, тому що відсутні критерії молекулярної взаємодії рецептора та біологічно активної речовини. Це також стосується взаємодії між білковими молекулами та цитостатиками. З цього приводу ми висловили гіпотезу, що при онкологічних процесах у сироватці крові можуть з'являтися трансформовані білкові молекули, які відрізняються від інших за своєю внутрішньою структурно-конформаційною і функціональною організацією, яка дозволяє їм вступити в реакцію взаємодії з цитостатиками. Відомо, що в структурно-функціональній організації багатьох білків важливу роль відіграють тіолові сполуки — SH- і SS-групи [8, 14].

Використовуючи метод амперитрометричного імуноаналізу, вдалося оцінювати селективну взаємодію типу "ліганд-рецептор", наприклад, антигену з антитілом за феноменом утворення і появи в реакційних сумішах тіоловмісних аналітів — вільних небілкових SH-груп [5]. Крім того, було встановлено, що за кількістю вільних небілкових SH-груп, а також вмістом білкових SH- та SS-груп у реакційних сумішах можна оцінювати внутрішню активність реакції взаємодії специфічних білків [6, 11]. Мета роботи полягала в обґрунтуванні тіолозалежних механізмів селективного зв'язування та внутрішньої активності реакції взаємодії білків сироватки крові з цитостатиками при онкологічних процесах.

Матеріали та методи

Було обстежено 212 пацієнтів, розподілених на три групи. Перша група (контрольна) — практично здорові 40 пацієнтів віком від 18 до 35 років. Друга група (порівняння) — пацієнти, захворювання яких не було пов'язане

В.Й.Кресюн — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри загальної та клінічної фармакології Одеського державного медичного університету

В.В.Костюшов — кандидат мед. наук, заслужений лікар України, начальник лабораторного відділення 411 Одеського військового госпіталю

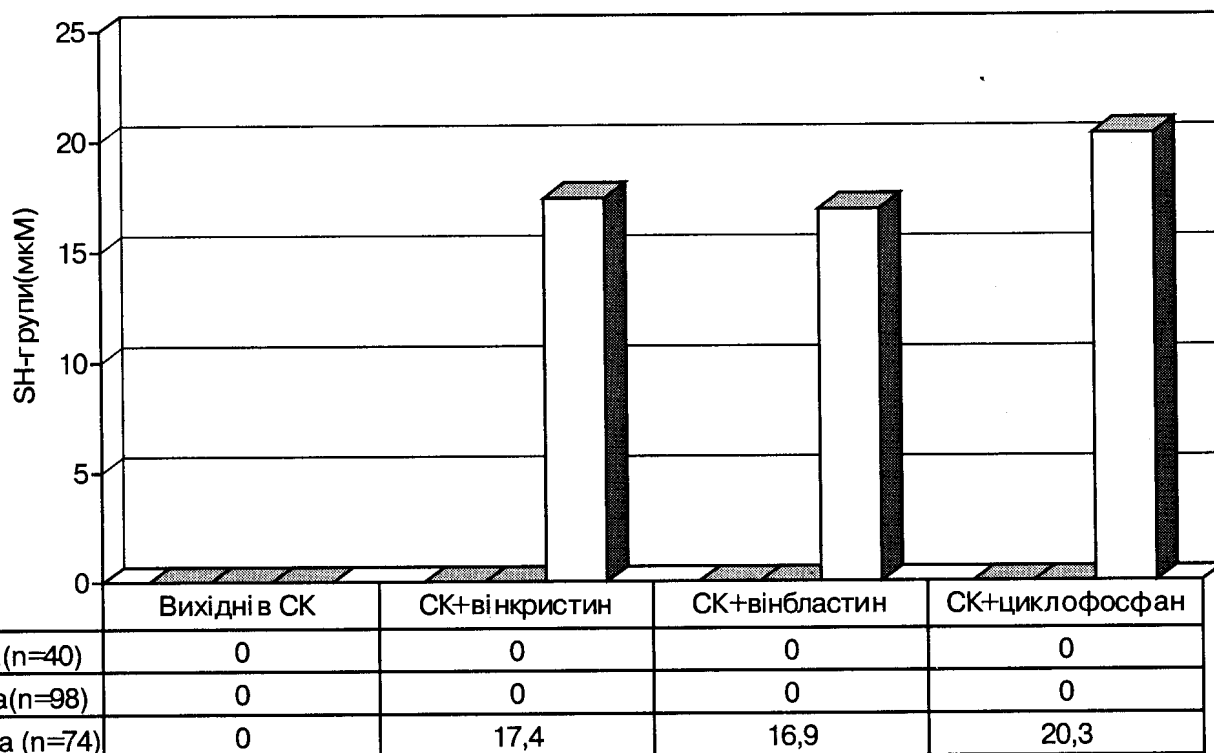


Рис. Вміст вільних небілкових SH-груп у реакційних сумішах обстежених

з онкологічним процесом. В цю групу ввійшли 98 пацієнтів хірургічного, терапевтичного та інфекційного профілю віком від 17 до 67 років. Третя група (дослідна) — хворі онкологічного профілю — 74 пацієнти віком від 34 до 72 років, з них у 16 був встановлений рак різноманітних локалізацій без метастазів; у 46 — рак з метастазами; у 2 — гострий нелімфобластний лейкоз; у 7 пацієнтів — хронічний мієлолейкоз і у 3 — хронічний лімфолейкоз. Усі онкологічні захворювання були підтверджені гістологічними і гематологічними методами досліджень.

Для реакції взаємодії білків сироватки крові з цитостатиками були вибрані вінбластин (ВБ) фірми "Gedeon Richter"; вінкристин (ВК) фірми "David Bull Laboratories"; циклофосфан (ЦФ) АО "Біохімік". Реакцію взаємодії білків сироватки крові (СК) з цитостатиками проводили шляхом їх інкубування у співвідношенні 10:1, яке було вибране нами дослідним шляхом. Одержували такі реакційні суміші: СК+ВБ; СК+ВК; СК+ЦФ, які термостатували при 37°C протягом 120 хв. Кінцева

концентрація цитостатиків у таких реакційних сумішах складала для ВБ $2 \cdot 10^{-4}$ мг/л; для ВК — $2 \cdot 10^{-4}$ мг/л; для ЦФ — $2 \cdot 10^{-5}$ мг/л.

Про реакцію селективної взаємодії білків сироватки крові з цитостатиками судили за феноменом появи в реакційних сумішах вільних небілкових SH-груп [5]. Крім того, вивчали вміст білкових SH- і SS-груп у нативній сироватці крові до її взаємодії з цитостатиками та їх кількість в реакційних сумішах СК+ВБ; СК+ВК; СК+ЦФ. Різниця між вмістом цих показників у нативній сироватці крові та кількістю їх у реакційних сумішах може бути критерієм, за яким оцінюють особливості структурно-функціонального стану білків відповідно нативної сироватки крові та утворених кон'югатів [3, 6] під впливом цитостатиків. Ці показники вивчали за методом амперотитрометричного імуноаналізу, їх вміст виражали у мікромолях (мкМ) [5]. Критерієм, за яким оцінювали порушення окислювально-відновного потенціалу білків у нативній сироватці крові та у реакційних сумішах СК+ВБ, СК+ВК, СК+ЦФ,

був показник білкового тіолди-сульфідного співвідношення — білковий SH/SS RED/OX-потенціал [14]. Його аналізували у нативній сироватці крові та у реакційних сумішах за співвідношенням між вмістом білкових SH-груп та кількістю білкових SS-груп [4]. Результати досліджень піддавали статистичній обробці на персональному комп'ютері, використовуючи стандартний пакет програм "Primer Biostatistics", "SigmaStat".

Результати та їх обговорення

У нативній сироватці крові в усіх обстежених вихідний вміст вільних небілкових SH-груп не був виявлений. Після сполучення сироватки крові з цитостатиками тільки у хворих дослідної групи був знайдений феномен появи вільних небілкових SH-груп у реакційних сумішах (рис.). Причому цей феномен у 48 хворих був виявлений в усіх трьох реакційних сумішах: СК+ВБ, СК+ВК, СК+ЦФ; у 20 хворих — тільки у двох реакційних сумішах: СК+ВБ та СК+ЦФ і у 8 хворих — тільки в одній реакційній суміші СК+ВБ

Розподіл обстежених за показниками зміни вмісту білкових SH- і SS-груп та білкового SH/SS RED/OX-потенціалу в реакційних сумішах

Показник	Вивчаємий біоматеріал	I група		II група		III група		P ₂		
		M±m (мкМ/л)	P ₁	M±m (мкМ/л)	P ₁	M±m (мкМ/л)	P ₁	I-II групи	I-III групи	II-III групи
SH-групи білкові	Нативна СК	419,76±5,74		338,99±9,19		311,22±4,07		<0,001	<0,001	<0,01
	СК+Вінбластин	292,15±10,43	<0,001	196,54±5,39	<0,001	168,99±6,63	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
	СК+Вінкрисдин	241,71±11,25	<0,001	196,66±6,40	<0,001	168,67±8,19	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
	СК+Циклофосфан	252,02±8,10	<0,001	198,49±6,61	<0,001	173,29±6,70	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
SS-групи білкові	Нативна СК	168,12±9,40		193,37±4,65		188,23±2,31		<0,02	<0,05	>0,05
	СК+Вінбластин	313,02±11,43	<0,001	341,27±5,52	<0,001	340,21±7,03	<0,001	<0,05	<0,05	>0,05
	СК+Вінкрисдин	333,73±10,32	<0,001	334,81±4,96	<0,001	352,71±6,51	<0,001	>0,05	>0,05	<0,05
	СК+Циклофосфан	346,78±9,75	<0,001	329,26±5,37	<0,001	325,49±6,60	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
Білковий SH/SS RED/OX-потенціал	Нативна СК	2,80±0,26		1,83±0,29		1,82±0,04		<0,02	<0,001	<0,001
	СК+Вінбластин	1,13±0,08	<0,001	0,63±0,02	<0,001	0,58±0,03	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
	СК+Вінкрисдин	0,77±0,05	<0,001	0,64±0,03	<0,001	0,51±0,03	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001
	СК+Циклофосфан	0,75±0,05	<0,001	0,65±0,03	<0,001	0,60±0,03	<0,001	>0,05	<0,02	>0,05

Примітка. P₁ — вірогідність відмінностей у порівнянні з вихідним вмістом; P₂ — вірогідність відмінностей між групами.

(у 6 хворих), у суміші СК+ЦФ (у 2 хворих). Цей феномен не був виявлений у здорових осіб та у пацієнтів, захворювання яких не було пов'язане з онкологічним процесом.

Згідно з отриманими даними вихідний вміст білкових SH- та SS-груп у нативній сироватці крові у здорових осіб був відповідно більшим для SH-груп на 19,5% і меншим для SS-груп на 15,0% від аналогічних показників хворих групи порівняння і відповідно більшим на 25,9% і меншим на 12,0% від аналогічних показників хворих дослідної групи (табл.). У нативній сироватці крові хворих групи порівняння вихідний вміст білкових SH-груп був на 8,2% більшим, ніж у хворих дослідної групи, а кількість білкових SS-груп у них не відрізнялась. Між тим, білковий SH/SS RED/OX-потенціал нативної сироватки крові у здорових осіб був більшим, ніж у хворих групи порівняння та у хворих дослідної групи відповідно на 34,4% і 35,0%, а у хворих групи порівняння він не відрізнявся від показників хворих дослідної групи.

Як видно з наведених результатів, у всіх обстежених у реакційних сумішах СК+ВБ, СК+ВК, СК+ЦФ вміст білкових SH-груп

був значно нижчим у порівнянні з їх кількістю у нативній сироватці крові, причому, вміст білкових SH-груп у реакційній суміші СК+ВБ обстеженої групи здорових осіб був значно більшим за аналогічний показник хворих групи порівняння і дослідної групи відповідно на 32,7% та 42,2%, а у хворих групи порівняння він був більшим, ніж у хворих дослідної групи на 14%. У реакційній суміші СК+ВК вміст білкових SH-груп обстежених групи здорових осіб був більшим від їх кількості у хворих групи порівняння та дослідної групи відповідно на 18,6% та 30,2%, а у хворих групи порівняння — більшим, ніж у хворих дослідної групи на 14,2%. У реакційній суміші СК+ЦФ вміст білкових SH-груп у здорових осіб був більшим, ніж у хворих групи порівняння та дослідної групи відповідно на 21,2% та 31,2%, а у хворих групи порівняння — більшим, ніж у хворих дослідної групи на 12,7%.

Вміст білкових SS-груп у реакційних сумішах СК+ВБ, СК+ВК, СК+ЦФ у всіх обстежених був значно вищим у порівнянні з їх кількістю у нативній сироватці крові (див. табл.). Причому, вміст білкових SS-груп у реакційній суміші СК+ВБ обстежених здоро-

вих осіб був нижчим від аналогічного показника хворих групи порівняння і дослідної групи відповідно на 9,0% та 8,7%, а у хворих групи порівняння він не відрізнявся від аналогічного показника хворих дослідної групи. У реакційній суміші СК+ВК вміст білкових SS-груп у здорових осіб не відрізнявся від їх кількості у хворих групи порівняння та дослідної групи, а у хворих групи порівняння він був нижчим на 5,3%, ніж у хворих дослідної групи. Вміст білкових SS-груп у реакційній суміші СК+ЦФ практично не відрізнявся в групі здорових осіб, у хворих групи порівняння та дослідної групи.

Білковий SH/SS RED/OX-потенціал у реакційних сумішах СК+ВБ, СК+ВК, СК+ЦФ у обстежених був значно нижчим, ніж у нативній сироватці крові (див. табл.). Причому, білковий SH/SS RED/OX-потенціал у реакційній суміші СК+ВБ в групі здорових осіб був значно вищим, ніж у хворих групи порівняння і дослідної групи відповідно на 44,6% та 49,1%, а у хворих групи порівняння він не відрізнявся від аналогічного показника хворих дослідної групи. У реакційній суміші СК+ВК білковий SH/SS RED/OX-потенціал в групі здо-

рових осіб був вищим, ніж у хворих групи порівняння та дослідної групи відповідно на 16,6% та 33,9%, а у хворих групи порівняння він був більшим, ніж у хворих дослідної групи на 20,7%. У реакційній суміші СК+ЦФ білковий SH/SS RED/OX-потенціал у здорових осіб був вищим, ніж у хворих дослідної групи на 12,7%, а у хворих групи порівняння він не відрізнявся від аналогічного показника у здорових осіб та хворих дослідної групи.

В усіх обстежених групах у нативній сироватці крові до її сполучення з цитостатиками вільні небілкові SH-групи не визначаються, так як відомо, що вони знаходяться у зв'язаному з білком стані [10]. Після сполучення сироватки крові з цитостатиками тільки у хворих дослідної групи був виявлений феномен появи вільних небілкових SH-груп у реакційних сумішах. Це свідчить про те, що у онкологічних хворих відбувається реакція селективної взаємодії білків сироватки крові з цитостатиками. Виникнення такого феномену у онкологічних хворих може бути зумовлене модифікуючою дією цитостатиків на структурно-конформаційний стан білків сироватки крові, як результат "роз'єднання" змішаних дисульфідних зв'язків між білком і небілковими тіоловмісними сполуками. Таке припущення не суперечить літературним даним [7, 15]. Крім того, поява вільних небілкових SH-груп в реакційних сумішах свідчить про лабілізацію структурно-конформаційного стану білків сироватки крові, завдяки якій вони вступають у реакцію взаємодії з цитостатиками.

Очевидно, реакція селективної взаємодії білків сироватки крові з цитостатиками у онкологічних хворих забезпечується завдяки особливому стану стеричних факторів, підвищеній лабілізації функціональних груп білкових молекул у реакційних сумішах, модифікації їх іонного оточення і гідрофобних взаємодій. Неможливо виключити, що ці процеси являють собою необхідну передумову для трансформації білкових

молекул у онкологічних хворих. Така трансформація білкових молекул приводить до набуття ними нових властивостей, а саме вступати в реакцію селективної взаємодії з цитостатиками. Причому, феномен утворення і появи вільних небілкових SH-груп у онкологічних хворих свідчить про реакцію хімічної взаємодії трансформованих білків сироватки крові з цитостатиками, реалізація якої відбувається завдяки тіолозалежним механізмам.

Виявлене підтверджується тим, що в контрольній групі та в групі порівняння, на відміну від онкологічних хворих, модифікуюча дія цитостатиків на структурно-конформаційний стан білків сироватки крові не приводить до "роз'єднання" змішаних дисульфідних зв'язків між білком і небілковими тіоловмісними сполуками, про що свідчить відсутність у реакційних сумішах вільних небілкових SH-груп. Тому складається враження, що в канцерогенезі важливу роль відіграє набута патологія білків сироватки крові, яка може виникати під дією різноманітних модифікуючих факторів екзогенної та ендогенної природи.

Було встановлено, що цитостатики взагалі можуть відігравати суттєву роль у деформації внутрішньо- та міжмолекулярних зв'язків білків сироватки крові. Про це свідчить значне зниження вмісту білкових SH-груп і підвищення кількості SS-груп у реакційних сумішах СК+BB, СК+BK, СК+ЦФ у порівнянні з їх вихідним вмістом у нативній сироватці крові обстежених, причому, як у здорових осіб, так і у хворих інших груп. Тому ми прийшли до висновку, що різноманітні за своїм хімічним складом і механізмом дії цитостатики — вінбластин, вінкрисдин і циклофосфан [13] викликають односпрямовані порушення окислювально-відновної рівноваги у білковій тіолодисульфідній системі в бік окисних форм. Це може бути пов'язане з тим, що SH-групи серед інших функціональних груп білкових молекул відрізняються високою реакційною здатністю та різноманітністю

хімічних реакцій, в які вони вступають (алкілювання, метилювання, ацетилювання, окислення, тіолодисульфідний обмін, утворення меркаптидів та ін.) [14]. При цьому було встановлено, що в результаті таких хімічних взаємодій завжди відбуваються зміни структурно-конформаційного і функціонального стану білкових молекул, пов'язані з порушенням співвідношення між SH- та SS-групами. Тому, враховуючи структурний та хімічний стан вивчаємих нами цитостатиків, можна припустити, що вінбластин, вінкрисдин і циклофосфан вступають у хімічну реакцію з білковими SH-групами. Це, в свою чергу, може бути підставою для радикальної перебудови режимів дії білкових молекул та порушення їх макромолекулярної структурно-функціональної організації. Між тим ми не виключаємо, що зміни вмісту білкових SH- та SS-груп сироватки крові під впливом цитостатиків зумовлені не лише їх прямою дією на вказані функціональні групи, але й опосередкованим механізмом їх модифікуючої дії на структурно-конформаційний стан білкових молекул.

Правомірність висловленого вище припущення підтверджується рядом робіт про важливу роль SH- і SS-груп у підтримці нативної структури білка, а також про взаємозв'язок між особливостями реакційної спроможності білкових SH- та SS-груп і структурно-функціональним станом білкових молекул [8, 9]. Крім того, відомо, що зміни реакційної здатності SH і SS-груп належать до супутніх реакцій, які звичайно спостерігаються при денатураційних перетвореннях білкових молекул під дією різноманітних фізичних і хімічних факторів [15, 16]. Це дає нам підставу висловити припущення, що взаємодія білків сироватки крові з цитостатиками призводить до структурно-конформаційних змін білкових молекул сироватки крові, які відбуваються в реакційних сумішах, причому незалежно від групи обстежених. Разом з тим, важливо відзначити, що модифікуючий

вплив цитостатиків на динаміку вмісту білкових SH- та SS-груп, білковий SH/SS RED/OX-потенціал все ж був більш виражений у хворих дослідної групи — онкологічного профілю. Тому, можна вважати, що у цих хворих адаптація білків сироватки крові за стабільністю при їх взаємодії з цитостатиками була нижчою, ніж у здорових осіб та у хворих групи порівняння. Одержані дані щодо односпрямованої окислювальної модифікації білкових SH- і SS-груп під впливом цитостатиків є основою для висновку про їх загаль-

ний тіолозалежний механізм неспецифічної дії на білкові молекули.

ВИСНОВКИ

1. Феномен появи вільних небілкових SH-груп у онкологічно хворих свідчить про те, що у сироватці їх крові є трансформовані білки, що набули властивості вступати у реакцію селективної взаємодії з цитостатиками, яка проявляє внутрішню активність.

2. В усіх обстежених групах цитостатики реалізують неспецифічну дію на білки сироватки кро-

ві за рахунок окислення білкових SH-груп, підвищення вмісту SS-груп і порушення їх співвідношення, що призводить до зсуву білкового SH/SS RED/OX-потенціалу в реакційних сумішах у бік окисних форм.

3. Виявлений набутий ефект білків сироватки крові та їх особисті біологічні властивості (вступати у реакцію селективної взаємодії з цитостатиками) є основою для підтвердження гіпотези про молекулярний механізм метастазування у онкологічних хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Базисная и клиническая фармакология: В 2-х томах. Пер. с англ. / Под ред. Бертрама Г. Катцунга. — М.-СПб.: Бином-Невский Диалект, 1998. — 670 с.
2. Беліцер В.А. //Укр. біохім. журн. — 1962. — Т. 34, №2. — С. 290-320.
3. Годлевський Л.С., Костюшов В.В., Мандрієвська Н.М. Оцінка стану неспецифічної резистентності організму за тіолодисульфідним співвідношенням крові: Метод. реком. — Одеса: Маяк, 1997. — 32 с.
4. Капланський С.Я., Азявчик А.В. //Вопр. мед. хим. — 1962. — Т. 8, №1. — С. 53-58.
5. Костюшов В.В. / / Одеський мед. журн. — 1998. — № 6. — С. 11-14.
6. Костюшов В.В. //Одеський мед. журн. — 1999. — №1. — С. 19.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. Изд. 13. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 2. — С. 435-483.
8. Патент 22989 А, UA МКИ G01N 27/26, G01N 33/68. — №97052536; Заявл.: 30.05.97.
9. Попов Е.М. Естествознание и проблема белка. — М.: Высш. школа, 1989. — 416 с.
10. Сандалова Т.П., Белобров П.И. //Биоорг. химия. — 1984. — Т. 10, №6. — С. 780-791.
11. Соколовский В.В. Окислительно-восстановительные процессы в биохимическом механизме неспецифической реакции организма на действие экстремальных факторов внешней среды. В кн.: Антиоксиданты и адаптация. — Л., 1984. — С. 5-19.
12. Торчинский Ю.М. Сера в белках. — М., 1977. — 303 с.
13. Barron E.S.G. //Adv. Enzymol. — 1951. — Vol. 11. — P. 201-206.
14. Friedman M. Chemistry and biochemistry of sulphhydryl group in aminoacides peptides and proteins. — Oxforde e.a.: Pergamon Press, 1973. — 80 p.
15. Jocelin P. G. Biochemistry SH-group. — L: Acad. Press, 1972. — 404 p.

Адреса для листування: 270100, м. Одеса, пров. Валівський, 2. Тел. (0482) 23-42-63.
Одеський державний медичний університет

Надійшла до редакції 24.02.1999 р.

ВПЛИВ ФТОРУРАЦИЛУ ТА ПРОЛОНГОВАНОЇ ЕПІДУРАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА ПАНКРЕАТИЧНИЙ КРОВОТОК У ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА

Ю.О.Вінник, М.А.Георгіянец, А.М.Калантай, Ефуннуга Кунле

Харківська медична академія післядипломної освіти

Ключові слова: панкреатичний кровоток; профілактична терапія; епідуральна анестезія

Здійснене вивчення впливу різних варіантів коригуючої терапії на динаміку панкреатичного кровотоку у хворих на рак шлунка. Проаналізовані результати прямої реопанкреатографії і центральної гемодинаміки у 39 хворих на рак шлунка в ранньому післяопераційному періоді на протязі 7 перших діб. Дослідження панкреатичного кровотоку виконували за допомогою реографа РГ4-02 та електродів, фіксованих безпосередньо до капсули підшлункової залози (ПЗ). Хворі були розподілені на групи в залежності від варіантів медикаментозної коригуючої терапії гострого післяопераційного панкреатиту: тільки фторурацилом, пролонгованої комбінованої епідуральної анестезії лідокаїном і клофеліном у комбінації з фторурацилом у порівнянні зі стандартною терапією в ранньому післяопераційному періоді. Доведено, що використання епідуральної комбінованої анестезії лідокаїном і клофеліном в комбінації з фторурацилом приводить до зменшення ішемії ПЗ на другу-п'яту післяопераційну добу. Відмічене вірогідне поліпшення мікроциркуляції ПЗ.

Сучасна тенденція лікування хворих на рак шлунка (РШ) спрямована на збільшення частоти виконання розширених та комбінованих оперативних втручань. Одним з органів, який найчастіше травмується та резекціюється при операціях з приводу РШ, є підшлункова залоза (ПЗ). Травмування ПЗ значно підвищує ризик розвитку гострого післяопераційного панкреатиту (ГПП), летальність при якому сягає 50-75% [3, 6, 7].

Однією з основних ланок патогенезу ГПП є ішемія ПЗ, яка розвивається внаслідок спазму та тромбування судин, гіповолемії та гіперкоагуляції [2, 4, 5].

На сьогоднішній день існує великий арсенал засобів, що діють на різні ланки патогенезу цього ускладнення. Однак, жоден з окремо взятих препаратів не запобігає розвитку ГПП. Тому більшість дослідників визнає за необхідне здійснювати комплексну медикаментозну терапію, до складу якої входять препарати, що оптимізують панкреатичний кро-

воток (ПК) [8, 9]. Широке розповсюдження в клініці одержав цитостатик 5-фторурацил, який сприяє зниженню ферментної інтоксикації [1], а також пролонгована комбінована епідуральна анестезія, яка застосовується для профілактики та лікування ГПП, ліквідує спазм судин і сфінктерів, поліпшує мікроциркуляцію у блокованій зоні [10].

Метою дослідження стало вивчення впливу різних варіантів коригуючої терапії на динаміку панкреатичного кровотоку у хворих на рак шлунка.

Пацієнти та методи

Був проведений порівняльний аналіз показників реопанкреатографії (РПГ) і центральної гемодинаміки (ЦГД) в післяопераційному періоді у 39 хворих, прооперованих з приводу РШ у Харківському обласному клінічному онкологічному диспансері з 1994 по 1998 рр. Пацієнти були розподілені по групах в залежності від виду коригуючої терапії.

Першу групу (контрольну) склали 12 хворих: 5 (41,67%) жінок і 7 (58,33%) чоловіків віком від 52 до 68 років (середній вік — $58,3 \pm 6,2$ років). Всім пацієнтам цієї групи в післяопераційному періоді проводилася стандартна інтенсивна терапія, яка включала інгібітори протеаз (контрикал — $450,0 \pm 50,0$ ОД/кг маси на добу), стероїдні гормони (гідрокортизон — $4,0 \pm 1,0$ мг/кг маси за перші дві доби після операції), гепарин — $300,0 \pm 50,0$ ОД/кг маси на добу, а також антиагреганти (реомакродекс, декстран-40, реоглюман); ксантинолу нікотинат $7,0 \pm 2,0$ мг/кг маси на добу і дипіридамолом — $0,40 \pm 0,10$ мг/кг маси на добу.

Другу групу (фторурацилу) склали 12 хворих: 4 (33,3%) жінки і 8 (66,7%) чоловіків віком від 50 до 69 років (середній вік — $59,3 \pm 6,7$ років). В цій групі усім пацієнтам додатково до стандартної терапії інтраопераційно вводили фторурацил дозою 1 г внутрішньовенно крапельно протягом 1 год. до п'ятої-сьомої доби.

Третя група (ЕПДА) представлена 15 пацієнтами: 4 (26,68%) жінки і 11 (73,33%) чоловіків

**Динаміка показників реопанкреатограм у хворих, прооперованих
з приводу раку шлунка, в залежності від виду коригуючої терапії (M±m)**

Показники	Термін спостереження*	Контрольна група (n=12)	Фторурацил (n=12)	ЕПДА+фторурацил (n=15)
Реографічний систолічний індекс (Ом)	1	0,309±0,039	0,308±0,031	0,312±0,032
	2	0,636±0,038	0,625±0,034	0,739±0,046
	3	0,346±0,044	0,308±0,045	0,654±0,031
	4	0,252±0,040	0,284±0,041	0,520±0,044
	5	0,272±0,037	0,260±0,039	0,456±0,038
	6	0,287±0,032	0,232±0,037	0,428±0,035
	7	0,335±0,029	0,321±0,038	0,438±0,039
	8	0,293±0,036	0,290±0,030	0,369±0,032
Амплітудно-частотний показник (Ом/с)	1	0,459±0,051	0,458±0,073	0,463±0,052
	2	0,777±0,072	0,783±0,079	1,079±0,064
	3	0,518±0,056	0,476±0,068	0,763±0,069
	4	0,429±0,049	0,389±0,072	0,682±0,059
	5	0,326±0,039	0,356±0,070	0,0553±0,053
	6	0,354±0,036	0,334±0,064	0,602±0,048
	7	0,460±0,031	0,420±0,059	0,634±0,059
	8	0,416±0,048	0,389±0,067	0,491±0,061
Показник інтенсивності магістрального кровотоку (Ом/с)	1	3,249±0,627	3,293±0,622	3,367±0,418
	2	5,086±0,913	4,087±0,597	4,387±0,394
	3	2,627±0,421	2,105±0,446	2,996±0,456
	4	2,753±0,308	2,232±0,415	2,393±0,478
	5	2,348±0,314	2,096±0,467	2,974±0,507
	6	2,049±0,264	1,978±0,384	3,227±0,462
	7	2,418±0,194	2,267±0,427	3,412±0,387
	8	2,269±0,222	2,129±0,487	2,787±0,412
Показник інтенсивності термінального кровотоку (Ом/с)	1	1,112±0,209	1,165±0,264	1,167±0,263
	2	1,959±0,215	1,842±0,289	3,292±0,227
	3	1,063±0,164	1,107±0,235	1,338±0,251
	4	0,978±0,146	0,873±0,274	1,757±0,313
	5	0,827±0,162	0,856±0,258	1,388±0,208
	6	0,869±0,212	0,942±0,237	1,169±0,316
	7	0,957±0,205	0,889±0,243	1,122±0,229
	8	0,913±0,197	0,921±0,267	1,094±0,232
Час підйому анакрати (с)	1	0,288±0,026	0,228±0,023	0,245±0,029
	2	0,242±0,027	0,250±0,028	0,308±0,035
	3	0,221±0,029	0,223±0,024	0,299±0,031
	4	0,216±0,019	0,212±0,027	0,215±0,034
	5	0,224±0,026	0,236±0,020	0,274±0,032
	6	0,235±0,029	0,217±0,029	0,259±0,034
	7	0,223±0,027	0,232±0,028	0,283±0,037
	8	0,215±0,028	0,218±0,029	0,255±0,030

Продовження табл.

Показники	Термін спостереження*	Контрольна група (n=12)	Фторурацил (n=12)	ЕПДА+фторурацил (n=15)
Час швидкого кровонаповнення (с)	1	0,088±0,019	0,092±0,019	0,084±0,023
	2	0,117±0,023	0,125±0,022	0,122±0,028
	3	0,103±0,020	0,103±0,021	0,117±0,024
	4	0,099±0,019	0,080±0,019	0,093±0,027
	5	0,093±0,021	0,082±0,020	0,100±0,023
	6	0,095±0,018	0,083±0,025	0,088±0,028
	7	0,089±0,022	0,085±0,020	0,123±0,027
	8	0,087±0,023	0,082±0,022	0,093±0,029
Час повільного кровонаповнення (с)	1	0,140±0,018	0,136±0,022	0,162±0,025
	2	0,125±0,019	0,125±0,024	0,186±0,027
	3	0,123±0,021	0,120±0,021	0,182±0,021
	4	0,117±0,022	0,132±0,023	0,122±0,026
	5	0,131±0,017	0,154±0,027	0,174±0,028
	6	0,140±0,018	0,134±0,023	0,171±0,024
	7	0,134±0,023	0,147±0,021	0,160±0,023
	8	0,127±0,019	0,137±0,024	0,162±0,026
Індекс периферійного опору (%)	1	42,53±3,42	40,73±3,32	39,93±3,92
	2	49,27±3,33	49,65±2,94	43,62±4,41
	3	52,48±2,95	57,21±3,65	49,56±5,13
	4	55,36±3,19	52,34±3,14	46,33±4,22
	5	55,54±3,53	54,82±3,09	48,92±5,48
	6	59,09±3,45	58,23±3,72	52,37±6,79
	7	57,93±3,28	57,46±3,28	56,72±4,91
	8	48,56±3,37	47,43±3,55	45,63±4,65
Реографічний діастолічний індекс (%)	1	69,73±5,95	56,37±6,83	54,84±5,31
	2	80,65±4,42	91,12±5,94	48,09±4,99
	3	73,76±4,21	76,44±6,12	56,90±5,63
	4	64,10±5,39	72,83±5,87	63,92±5,97
	5	79,24±4,96	71,29±6,62	69,83±5,47
	6	69,93±4,38	79,35±7,19	62,88±6,73
	7	64,52±4,76	67,14±6,38	57,14±5,38
	8	67,28±4,29	64,45±7,24	62,34±5,14

*1 — до резекції ПЗ; 2 — 6 год. після операції; 3 — перша доба; 4 — друга доба; 5 — третя доба; 6 — четверта доба; 7 — п'ята доба; 8 — сьома післяопераційна доба.

віком від 46 до 70 років (середній вік — 56,8±6,5 років). Всім пацієнтам цієї групи крім стандартної терапії та введення фторурацилу (по 1 г внутрішньовенно крапельно протягом 1 год., терміном — п'ять-сім днів) проводилась комбінована пролонгована епідураль-

на анестезія лідокаїном і клофеліном (вводили 3,0±1,0 мл 2% розчину лідокаїну та клофелін — 40 мкг кожні 4 год.). Епідуральне введення починали за годину до операції.

У пацієнтів усіх груп була виконана гастректомія з розшире-

ною лімфаденектомією. За статтю, віком та поширеністю пухлинного процесу пацієнти в групах вірогідно не відрізнялись ($P>0,05$). Панкреатичний кровоток реєстрували за допомогою прямої біполярної реопанкреатографії (РПГ).

Для виконання РПГ два позолочених електроди площею 20x5 мм завтовшки 1 мм пришивали до безсудинної ділянки капсули верхньої і нижньої поверхні ПЗ на рівні черевного стовбура. Дані реєстрували за допомогою реографа РГ4-02 до резекції та через 6 та 24 год. після операції, а потім на другу, третю, четверту, п'яту, та сьому післяопераційну добу, після чого електроди виймали через контрапертуру. Ніяких ускладнень, пов'язаних з перебуванням та вилученням електродів, зареєстровано не було.

При обробці реопанкреатограм розраховували: час підйому анакрати (ЧПА), час швидкого кровонаповнення (ЧШК), час повільного кровонаповнення (ЧПК), реографічний систолічний індекс (РСІ), показник інтенсивності магістрального кровотоку (ПІМК), показник інтенсивності термінального кровотоку (ПІТК), амплітудно-частотний показник (АЧП), індекс периферичного опору (ІПО), реографічний діастолічний індекс (РДІ).

Поряд з РПГ проводили дослідження показників ЦГД за допомогою інтегральної тетраполярої реографії з розрахунком показників частоти серцевих скорочень (ЧСС), середнього артеріального тиску (САТ), ударного обсягу (УО), хвилинного обсягу кровообігу (ХОК), систолічного індексу (СІ), ударного індексу (УІ), загального периферичного опору (ЗПО).

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів показників РПГ показав, що через 6 год. після операції в усіх групах відмічалось збільшення артеріального притоку до ПЗ, що проявилось зростанням РСІ, АЧП, ПІМК і ПІТК. РСІ вірогідно виріс у контрольній групі на 105,8% ($P < 0,05$), у другій — на 102,9% ($P < 0,05$), у третій — на 136,9% ($P < 0,05$) (табл.). АЧП через 6 год. також вірогідно збільшився в контрольній групі на 69,3% ($P < 0,05$), у другій — на 71,0% ($P < 0,05$), у третій — на 133,0% ($P < 0,05$).

Аналогічно зросли й показники інтенсивності кровотоку (ПІМК і ПІТК) в усіх групах: в першій — на 56,5% ($P > 0,05$) і на 76,2% ($P > 0,05$), у другій — на 24,1% ($P > 0,05$) і на 58,1% ($P > 0,05$), у третій — на 30,3% ($P > 0,05$) і на 189,1% ($P < 0,05$) відповідно.

До кінця першої післяопераційної доби відбулося зниження РСІ, АЧП, ПІМК і ПІТК в усіх групах. В групі ЕПДА до кінця першої післяопераційної доби значення АЧП вірогідно були вищими, ніж в інших групах. Така тенденція зберігалась на протязі п'яти діб після операції і лише на сьому АЧП переставало вірогідно відрізнятися. ПІМК і ПІТК також мали тенденцію більш високих значень в групі ЕПДА на протязі усього періоду спостереження, хоча відміни не завжди були вірогідними. На сьому післяопераційну добу значення ПІМК і ПІТК в усіх групах вірогідно не відрізнялись.

Аналіз РДІ показав, що в усіх групах в післяопераційному періоді спостерігалась тенденція його росту. За перші 6 год. після операції в контрольній групі РДІ збільшився на 15,7% ($P > 0,05$); у групі з використанням фторурацилу — на 61,7% ($P < 0,05$); ЕПДА — на 12,3% ($P > 0,05$). Максимальне підвищення РДІ відмічене в групі, яка одержувала фторурацил. Через 6 год. після операції його значення вірогідно перевищували показники в групі, яка одержувала ЕПДА ($P > 0,05$). Вже до кінця першої післяопераційної доби значення РДІ переставали вірогідно відрізнятися в групах. Однак, в групі, що одержувала ЕПДА, цей показник мав тенденцію до більш низьких значень. Надалі в першій і другій групах значення РДІ мали тенденцію до більш високих значень у порівнянні з початковими до четвертої доби. Це свідчить про ускладнений відток крові з артерій до вен. В групі, що одержувала ЕПДА, тенденція підвищення значень РДІ за перші чотири доби була найменшою у порівнянні з іншими групами. Після п'ятої доби значення РДІ в усіх групах мали тенденцію до

зниження. При цьому суттєві відмінності у показниках РДІ не спостерігались.

Значення ІПО в післяопераційному періоді в усіх групах мали тенденцію до росту. Вже через 6 год. після операції в усіх групах спостерігалась тенденція до збільшення ІПО, але в жодній з груп збільшення не було вірогідним: в контрольній — на 15,9% ($P > 0,05$); фторурацилу — на 21,9% ($P > 0,05$); ЕПДА — на 9,2% ($P > 0,05$). Надалі зберігається тенденція до збільшення значень ІПО в усіх групах до п'ятої післяопераційної доби. При цьому тенденція більш низьких значень відмічалась в групі, що одержувала ЕПДА, але відмінності у показниках не були вірогідними. До сьомої доби після операції значення ІПО знизились в усіх групах.

При різних варіантах медикаментозної терапії суттєві відмінності динаміки погодинних показників ПК не відмічалися. На протязі усього періоду спостереження значення ЧПА, ЧШК і ЧПК в групах вірогідно не відрізнялись.

За даними показників ЦГД в групах з різними варіантами медикаментозної терапії зберігаються загальні тенденції до динаміки цих показників. В усіх групах проявилась тенденція до зниження УО і збільшення ЧСС. В групі, що одержувала ЕПДА, відмічалась тенденція до зниження САТ, однак в цій групі зменшення серцевого викиду не було зареєстроване. Останні варіанти коригуючої терапії суттєвого впливу на показники ЦГД не мали.

Таким чином, статистичний аналіз реографічних показників панкреатичного кровотоку і центральної гемодинаміки в групах з різними варіантами коригуючої терапії показав, що в усіх групах спостерігаються загальні закономірності фазових змін панкреатичного кровотоку.

При застосуванні різних варіантів коригуючої терапії були виявлені характерні особливості змін ПК. ЕПДА у поєднанні з фторурацилом приводить до найбільш вираженої корекції порушень ПК,

що проявилось менш вираженою ішемією ПЗ з кінця першої до п'ятої післяопераційної доби. Про це свідчать більш високі значення РСІ, АЧП, ПІМК і ПІТК. Особливо важливим є вірогідне збільшення за цей період значень ПІТК, що характеризує термінальний кровоток.

У групі з використанням фторурацилу суттєві відмінності показників РПГ у порівнянні з кон-

трольною групою на протязі усього періоду спостереження не відмічались.

На підставі одержаних даних можна зробити висновок про те, що локальні зміни ПК, що розвиваються після оперативного втручання з приводу РШ, носять фазовий характер і найкраще коригувалися в групі, яка одержувала ЕПДА у поєднанні з фторурацилом.

ВИСНОВКИ

1. При застосуванні різних варіантів коригуючої терапії зберігаються фазові зміни ПК (гіперемія, ішемія і нормалізація).

2. Застосування пролонгованої комбінованої епідуральної анестезії в комбінації з фторурацилом має більш виражений коригуючий ефект ішемії ПЗ на другу-п'яту післяопераційну добу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буянов В.М., Егизев В.Н., Рудаков М.Н., Прусанов В.П. //Хирургия. — 1996. — №2. — С. 5-7.
2. Винник Ю.А. //Вестн. интенсив. терапии. — 1996. — №1. — С. 45-47.
3. Давыдов М.И., Германов А.Б., Лагошный А.Т. и др. //Вопр. онкол. — 1998. — Т. 44, №5. — С. 499-504.
4. Лупальцов В.И. Острый послеоперационный панкреатит. — К.: Здоров'я, 1988. — 136 с.
5. Сигал М.З., Ахметзянов Ф.Ш. Гастрэктомия и резекция желудка по поводу рака. — Казань: Изд-во Казанского ун-та, 1987. — 271 с.
6. Чиссов В.И., Авербах А.М. //Хирургия. — 1998. — №1. — С. 52-56.
7. Черноусов А.Ф., Мишин В.Ю. //Хирургия. — 1985. — №1. — С. 71-74.
8. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Нечитайло М.Е. Острый панкреатит и его осложнения. — К.: Наукова думка, 1990. — 272 с.
9. Larvin M., Wilson C., Heath D. //Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102. — P. 274-277.
10. Steinberg W., Tenner S. //New Eng. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 1198-1210.

Адреса для листування: 310176, м. Харків,
вул. Корчагінців, 68. Тел. (0572) 95-59-47.
Харківська медична академія післядипломної освіти

Надійшла до редакції 11.05.1999 р.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТРИВАЛОДІЮЧИХ АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ У ХВОРИХ З АСИМПТОМНОЮ ІШЕМІЄЮ МІОКАРДА

О.М.Шелест

Харківський державний медичний університет

Ключові слова: стабільна стенокардія; асимптомна ішемія міокарда; антагоністи кальцію; моніторування електрокардіограми

Наведені результати аналізу деяких показників ефективності тривалодіючих антагоністів кальцію (ізонітин-ретард і коринфар-ретард) в порівнянні з ізосорбідом-динітратом у 42 хворих чоловіків зі стабільною стенокардією з ознаками "німої" ішемії за даними навантажувальних проб, Холтеровського моніторування електрокардіограми (ЕКГ) тощо. Встановлено, що обидва пролонговані антагоністи кальцію достовірно знижували середню величину загальної тривалості спонтанно виникаючих епізодів "німої" ішемії і середніх величин максимальних коливань сегмента ST при 24-годинному моніторуванні ЕКГ. Ізонітин-120 у порівнянні з коринфаром і контрольною групою діяв більш інтенсивно та надійно: тривалість ішемії, викликаній фізичним навантаженням, суттєво зменшувалась лише при його призначенні. Доведена можливість монотерапії ізоптином-120, який усуває і запобігає епізодам асимптомної ішемії міокарда. Коринфар ефективно зменшував число і тривалість епізодів "німої" ішемії у вечірній час та їх сумарну кількість, а також збільшував час виконання фізичного навантаження. Обидва антагоністи кальцію пролонгованої дії підвищували синтез простагліцину та ПГЕ₂ і зменшували ПГФ_{2α} та ТхВ₂, що сприяло покращенню судинного тонусу та клінічної симптоматики.

Антагоністи кальцію (АК) належать до вазодилаторів і певною мірою здатні забезпечувати симптоматичне полегшення стану хворих зі стенокардією і знижувати підвищений артеріальний тиск при артеріальній гіпертонії [7]. Механізм антиішемічного ефекту АК є комплексним і багатофакторним [11]. АК підвищують доставку кисню до міокарду, чинять судинно-протекторний ефект, покращують ендотеліальну функцію за рахунок уповільнення синтезу ендотеліну [5] — його вазоконстрикторну ефективність, збільшують ендотелінзалежну релаксацію шляхом як антиоксидантних ефектів, так і зниження внутрішньосудинного тиску [6], а також чинять антитромбоцитарну дію [1].

Проте існують досить суперечливі дані стосовно того, що всі групи АК можуть зменшувати кіль-

кість епізодів "німої" ішемії зі зниженням сегмента ST при Холтеровському моніторуванні. В деяких дослідженнях показано, що β-блокатори виявились більш ефективними при "німій" ішемії, ніж АК [10]. Було відмічено, що більш ефективно на "німу" ішемію впливають тривалодіючі АК, такі як дилтіазем, адалат, амлодипін [3, 8, 9].

Нині не існує переконливих доказів того, що епізоди "німої" ішемії спричиняються скороминучим спазмом коронарних судин, а також будь-яких даних щодо специфічної дії АК та їх переваг у порівнянні з ефектами β-блокаторів. Більше того, ряд авторів ставить під сумнів сприятливість і переконливість дії АК при "німій" ішемії [7].

Вищевикладені дані стали підставою до проведення наших досліджень.

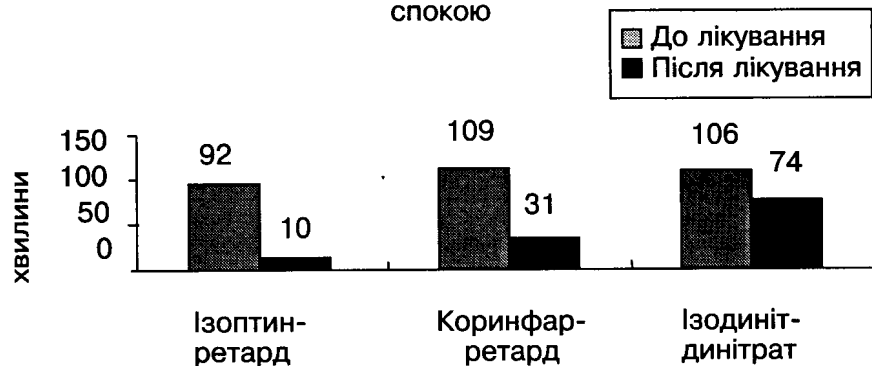
Матеріали та методи

Були обстежені 42 хворих чоловіків зі стабільною стенокардією, які перебували на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні. 24 хворих із зареєстрованими епізодами "німої" ішемії отримували ізоптин-120 (фірми "Knoll") 2 рази на день вранці і ввечері протягом місяця, 18 хворих — коринфар-ретард (фірми "Asta Medica") у тому ж режимі.

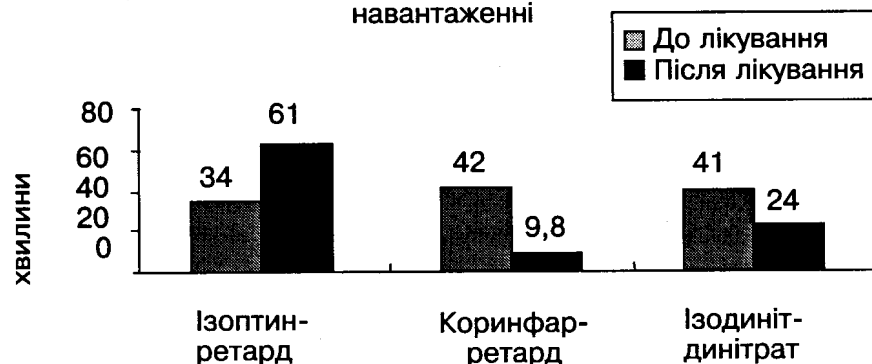
У ролі контрольної служила група хворих на стабільну стенокардію (19 чоловіків), які лікувались ізосорбідом-динітратом у дозі 40 мг 2 рази на день.

Всі три підгрупи обстежених хворих були однорідні за складом: вік хворих складав від 45 до 65 років; результати клінічних аналізів крові були не змінені; до дослідження не залучали пацієнтів із захворюваннями печінки, нирок, з цукровим діабетом. Гіпертонічна хвороба відмічалась у 86% обстежених, хронічна недостатність кровообігу була не вище

Тривалість епізодів "німої" ішемії міокарда в стані спокою



Тривалість епізодів "німої" ішемії при фізичному навантаженні



Відхилення сегменту S-T від ізоелектричної лінії

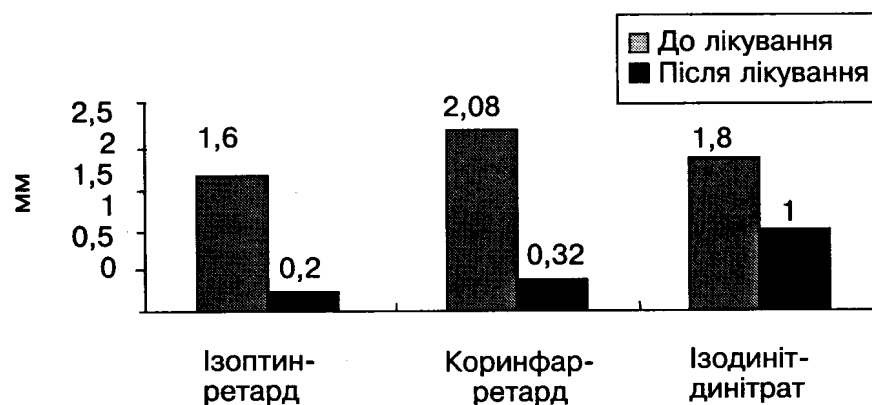


Рис. Порівняльна оцінка деяких показників "німої" ішемії міокарда при лікуванні антиангінальними препаратами

ПА ст. за класифікацією Стражеска-Василенко. У обстежених хворих у 56% випадків була виявлена асимптомна епізодична ішемія міокарда, у 28 хворих — больові та безбольові ("німі", асимптомні) епізоди ішемії, у 16% хворих — больові форми.

Порівняння ефективності вказаних препаратів здійснювалось нами до і після лікування з вико-

ристанням Холтеровського моніторування на апараті Лента МТ та навантажувального стрес-тестування (велоергометрії). Вміст простагліцидів у плазмі визначали за допомогою стандартних комерційних наборів для проведення радіоімунологічних досліджень Інституту ізотопів Угорської академії наук. У зв'язку з швидким розпадом простагліцидину 12 (ПГ-

12) та тромбоксану А2 (ТхА2) висновок щодо їх рівня робили за вмістом стабільних метаболітів 6-кето-ПГF-1a і ТхВ2 відповідно.

Результати та їх обговорення

Дані обстежень свідчать про те, що в стані спокою у 14 хворих були відмічені ішемічні зміни, а у решти (18 чоловік) спостерігались коливання ST у бік депресії як спонтанно, так і при навантажувальних (велоергометричних) пробах. Симптоматика стенокардії в процесі лікування була зареєстрована у 10 хворих, у інших (22 пацієнти) ішемія перебігала у формі епізодів асимптомної ішемії.

Розподіл епізодів "німої" ішемії характеризувався двома піками їх виникнення: з 6 до 8 години — ранковий пік, з 19 до 23 години — вечірній пік. Необхідно підкреслити той факт, що у природі прихованоперебігаючого безбольового ішемічного процесу ще і на сьогодні багато незрозумілостей. З цих позицій дослідження "німої" ішемії у хворих важливо проводити в різних клінічних ситуаціях і на різних клінічних моделях (наприклад, при нестабільній стенокардії).

Дослідження останніх років показали, що виявляється імовірним існування факторів ризику "німої" ішемії, загальних для різних форм захворювань серця і судин. Так, наприклад, важливе визначення факторів атеросклеротичного процесу, віку, супутньої патології (цукрового діабету та ін.), психологічних особливостей способу життя та поведінки, які в сукупності можуть бути переважними чинниками для розвитку "німої" ішемії міокарда.

Вивчення частоти і середньої загальної тривалості епізодів "німої" ішемії за даними Холтеровського моніторування з урахуванням аналізу середньої максимальної величини депресії ST до початку і після терапії хворих на ІХС з епізодами "німої" ішемії свідчили про наступне: у 9-ти хворих, які одержували ізоптин-120, і у 9-ти хворих, які одержували коринфар-ретард, а також у

Особливості дії тривалодіючих антагоністів кальцію на баланс ендogenous простаноїдів

Антагоністи кальцію	6-кето-ПГФ-1а, пк/мл	ПГЕ-2, нмоль/л	ПГФ-2а, нмоль/л	ТхВ2, пг/мл
Коринфар				
до лікування	57,89±3,80	2,15±0,40	1,60±0,16	230,16±20,3
після лікування	74,86±3,47	2,46±0,46	1,21±0,09	166,26±14,8
p	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05
Ізоптин				
до лікування	46,50±3,70	1,76±0,42	1,64±0,16	321,14±18,1
після лікування	69,03±3,92	2,24±0,21	1,05±0,13	195,42±16,5
p	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05

Примітка: p — коефіцієнт вірогідності.

всіх хворих контрольної групи, які одержували ізосорбід-динітрат, були відсутні епізодичні спонтанні чи збуджені навантаження епізоди “німої” ішемії.

Середня величина загальної тривалості “німої” ішемії скоротилась, а максимальні ST-коливання зменшились при застосуванні всіх препаратів (рис.). Аналогічні тенденції показників відмічались і при аналізі тривалості епізодів “німої” ішемії, спричиненої фізичним навантаженням. У порівнянні з контрольною групою та з коринфаром ізоптин-120 діяв більш сильно і надійно. При його вживанні тяжкі кардіоваскулярні ускладнення (повторний інфаркт міокарда та ін.) у хворих без серцевої недостатності не відмічались. У нашому дослідженні показана можливість монотерапії ізоптином-120, який усуває і запобігає епізодам безбольової ішемії. Коринфар ефективно зменшував число і тривалість епізодів асимптомної ішемії у вечірній час і сумарне число епізодів “німої” ішемії міокарда, а також збільшував тривалість періодів фізичного навантаження.

Особливості впливу антагоністів кальцію пролонгованої дії на баланс ендogenous простаноїдів наведені в таблиці. При цьому, якщо коринфар здебільшого підвищував вміст 6-кето-ПГФ-1а і не так активно сприяв зниженню рівнів ТхВ2, то ізоптин однаковою мірою виразно впливав на рівень

обох простаноїдів, але більш активно — на рівень ПГЕ-2. Ступінь зниження ПГФ-2а під впливом обох препаратів був достовірним (p<0,05).

З аналізу наведених даних видно, що тривалодіючі антагоністи кальцію здатні зсувати баланс системи простаноїдів не лише за рахунок зменшення вмісту ПГФ-2а (підсилює ішемію міокарда) та ТхВ2, але й за рахунок підсилення синтезу ПГЕ-2 і простагліну, що, в свою чергу, зможе викликати сприятливі зміни судинного (артеріодилатуючий ефект) тону і клінічної симптоматики.

У свою чергу, сам факт больового епізоду давав можливість лікарям своєчасно реєструвати у цієї категорії хворих клінічні епізоди ішемії, а хворим одержувати комплексну медикаментозну терапію чи зменшувати в такі періоди фізичне навантаження і тим самим запобігати підвищенню потреби міокарда у кисні. З цих позицій стає зрозумілою “підступність” кількості і тривалості епізодів “німої” ішемії, які запускають каскад патобіохімічних і патофізіологічних процесів (переважно прихованих), що призводить до перебігу стабільної стенокардії у нестабільну або до появи загрозливих для життя аритмій.

Епізоди “німої” ішемії можуть створювати своєрідні “фатальні” паузи, що ставить лікарів у безвихідь перед раптовим виник-

ненням патологічних розладів через відсутність на сьогодні контрольованих клінічних і біохімічних маркерів ішемічного процесу та його провісників, а організм хворого — у несприятливій умови (зокрема, неможливість своєчасного надійного включення компенсаторних механізмів) [2].

Проте, за останніми рандомізованими дослідженнями для усунення епізодів “німої” ішемії рекомендується послідовний прийом атенололу та ніфедипіну або дилтіазему та ізосорбиду-динітрату протягом 12 тижнів з проведенням контрольних досліджень ЕКГ-моніторингу [4]. При цьому автори дійшли висновку, що після такого лікування ЕКГ-ішемія у хворих на ІХС при застосуванні атенололу і ніфедипіну знизилася у 47% випадків, а при застосуванні дилтіазему та ізосорбиду-динітрату — у 31% випадків. Зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) було більш швидким і чітким при першій комбінації препаратів, ніж при другій (p<0,01). При стрес-навантажувальному тестуванні обидві комбінації однаковою мірою пригнічували епізоди депресії сегмента ST.

ВИСНОВКИ

1. Проведений порівняльний аналіз різних груп антиангінальних препаратів створює передумови для розробки алгоритмів диференційного вибору адекватної

лікарської терапії "німої" ішемії з урахуванням оптимальної кількості препаратів у потрібних комбінаціях і тривалості терапії.

2. Терпія тривалодіючими АК дає можливість покращувати прогноз лікування ІХС, запобігаючи тяжким і підступним ускладнен-

ням внаслідок цього захворювання при асимптомному перебігу ішемії у хворих з різними формами ІХС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Жаров Е.И., Асосков В.А., Стырова Т.К. и др. // Кардиология. — 1996. — №5. — С. 18-21.
2. Мала Л.Т. // Укр. кардіол. журн. — 1997. — №3. — С. 72-75.
3. Canale C., Terrachini V., Masperone M.A. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1991. — Vol. 17, Suppl. 1. — P. 57-60.
4. Craig M., McMahon R.P., Goldstein S. et al. // Amer. J. Card. — 1996. — Vol. 77. — P. 1302-1309.
5. Lin J.S., Casley D., Wolta J. et al. // J. Hypertens. — 1993. — Vol. 11. — P. 977-982.
6. Luscher T.F., Yang Z. // Drugs. — 1993. — Vol. 46, Suppl. 2. — P. 121-132.
7. Opie L.H. // Eur. Heart J. — 1997. — Vol. 18, Suppl. A. — P. 92-104.
8. Palmey W.W., Nesto R.W., Singh B.N. et al. // Annual. Am. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 19. — P. 1380-1389.
9. Rernink P.J.L.M., De Weerd P., Ten Cate P.J. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1991. — Vol. 17, Suppl. 1. — P. 53-56.
10. Stone P.H., Sibson R.S., Glasser S.R. et al. // Circulation. — 1990. — Vol. 82. — P. 1962-1972.
11. Wallen N.H., Held C., Rehnqvist N. et al. // Am. J. Cardiol. — 1995. — Vol. 75. — P. 1-6.

Адреса для листування: 310022, м. Харків,
пр. Леніна, 4. Тел. (0572) 21-33-44.
Харківський державний медичний університет

Надійшла до редакції 02.03.1999 р.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату "Перті" ("Пефлосаксин") виробництва компанії "Dr Reddy's Labs" (Індія)
У хворого 29 років з хронічною гонореєю (підтвердженою бактеріоскопічно) після початку застосування в комплексній терапії препарату "Перті" (0,8 г на добу перорально в два прийоми) на 4 добу з'явилися болі у м'язах, слабкість. Препарат був відмінений; додатково призначені еубіотики та сечогінні лікарські засоби. Зазначені явища зникли без наслідків. У комплексній фармакотерапії хворий одночасно отримував тимоген, продигіозан та гоновакцину.

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

Інформація надійшла від Луганського регіонального центру Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

М.І.Яблунський, О.В.Більченко, Е.П.Каменська

Харківський державний університет

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; лікування; гіпотензивні препарати; режимні заходи

Зазначена роль лікування артеріальної гіпертензії для зниження серцево-судинної захворюваності і смертності. Підкреслено, що пацієнтам з високим нормальним артеріальним тиском або 1 стадією артеріальної гіпертензії без чинників ризику чи з одним чинником ризику (виключаючи цукровий діабет) і без ознак ушкодження органів-мішеней терапію слід починати зі зміни стилю життя. Хворим з важкою гіпертензією або більш ніж одним чинником ризику, а також при неефективності зміни стилю життя потрібно проводити фармакологічну терапію, спрямовану на зниження артеріального тиску і зменшення серцево-судинної захворюваності: кількості інсультів, інфарктів, розвитку застійної серцевої недостатності, аритмій. Успішна гіпотензивна терапія запобігає розвитку нефросклерозу і прогресуванню гіпертензії. Доведена важливість вибору найбільш ефективного для даного пацієнта препарату першої лінії: діуретика, β -блокатора, антагоніста кальцію або інгібітора АПФ. Особлива увага приділена застосуванню комбінованих препаратів. Оскільки вплив гіпотензивних препаратів на показник смертності хворих може оцінюватися лише за непрямими показниками, важливим чинником визначення доцільності призначення того чи іншого гіпотензивного препарату або їх комбінації є вплив на показники варіабельності серцевого ритму.

Артеріальна гіпертензія (АГ) — клінічний синдром при інших захворюваннях або, що трапляється частіше, самостійне захворювання. Обов'язкові ознаки — підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) понад 140 мм рт.ст. і/або діастолічного артеріального тиску (ДАТ) — понад 90 мм рт.ст. [31]. У таблиці представлена JNC класифікація артеріального тиску та АГ за артеріальним тиском у дорослих (старше 18 років), які не одержують гіпотензивну терапію і не мають гострих захворювань.

Лікування АГ передбачає передусім зниження серцево-судинної захворюваності і смертності, що прямо корелюють з САТ та ДАТ [8].

Втручання слід починати зі зміни стилю життя у пацієнтів з високим нормальним АТ або 1 стадією АГ без чинників ризику

чи таких, що мають 1 чинник ризику (виключаючи цукровий діабет) і не мають ознак ушкодження органів-мішеней. Доведена ефективність зміни стилю життя у хворих на АГ: зниження ваги, особливо при ожирінні верхньої половини тіла; помірне обмеження споживання солі до 2 мг Na (88 mmol/dl); обмеження споживання алкоголю; регулярні ізотонічні фізичні навантаження; збільшення споживання калію. Не доведена ефективність: прийом кальцію; прийом магнію; вживання риб'ячого жиру; розслаблення; зменшення споживання кофеїну.

У хворих на АГ стадій 1 та 2 або з наявністю більше одного чинника ризику, а також у хворих, що не зазнали ефективності зміни стилю життя потрібно проводити фармакологічну терапію. Зниження АТ внаслідок фармако-

логічної терапії зменшує показники серцево-судинної захворюваності і смертності: кількість інсультів, інфарктів, розвитку застійної серцевої недостатності, особливо у немолодих [17], аритмій. Успішна гіпотензивна терапія також запобігає розвитку нефросклерозу і прогресуванню гіпертензії [26].

Фармакотерапія починається з вибору найбільш ефективного для конкретного пацієнта препарату першої лінії: діуретика, β -блокатора, антагоніста кальцію або інгібітора АПФ. При виборі оптимального гіпотензивного препарату враховують ряд чинників, а саме: вік; расу; стать; серцеву функцію; ниркову і печінкову недостатність; фізичну активність; паління; супутні захворювання (хронічні захворювання периферійних судин тощо), вагітність.

Демографічні характеристики (вік, раса, стать) і циркадні зміни АТ можуть впливати на ефективність гіпотензивної терапії [20]. Так, діуретики і антагоністи каль-

М.І.Яблунський — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб факультету фундаментальної медицини Харківського державного університету, радник Міністра охорони здоров'я України

Таблиця

Категорії артеріального тиску та ступінь артеріальної гіпертензії в JNC класифікації

Категорія	Артеріальний тиск, мм рт. ст.	
	систолічний	діастолічний
Оптимальний	<120	<80
Нормальний	<130	<85
Високий нормальний	130-139	85-89
Гіпертензія		
Стадія 1	140-159	90-99
Стадія 2	160-179	100-109
Стадія 3	>180	>110

цію більш ефективні, ніж інгібітори АПФ та β -блокатори у пацієнтів негроїдної раси [18].

Гіпотензивна терапія може впливати на супутні захворювання: поліпшувати перебіг одних і погіршувати його при інших. При виборі препарату, який застосовується у лікуванні супутнього захворювання, може знижуватися вартість терапії. Слід, однак, брати до уваги, що вибираючи препарат за його впливом на супутнє захворювання, ми не у всіх випадках можемо забезпечити тривалі ефекти гіпотензивної терапії за впливом на серцево-судинну захворюваність і смертність [26]. Терапія супутніх захворювань також повинна розглядатися з точки зору взаємодії інших ліків з гіпотензивними препаратами.

Стиль життя, включаючи професію і проведення дозвілля, може бути потипоказанням для призначення деяких препаратів у певних хворих. Необхідно також враховувати економічний статус пацієнта, особливо немолодого віку, що часто має обмежений рівень прибутків. У зв'язку з цим зростає роль такого показника, як відношення вартість/ефективність лікування [15].

При виборі препарату гіпотензивної терапії враховують також фізіологічні та біохімічні показники (гемодинаміку, вагу тіла, активність реніну плазми тощо), однак значення такого підходу залишається неясним.

Для більшості пацієнтів терапія повинна починатися з малих

доз одного з препаратів першого ряду з подальшим титруванням дози до адекватної в контролі над гіпертензією.

Оптимально підібраний препарат повинен забезпечувати 24-годинний ефект після прийому однієї дози і, принаймні, 50% від пікового ефекту в кінці 24-ої години [31]. Ця вимога продиктована декількома причинами. Оскільки успіх терапії значною мірою залежить від дотримання призначеного режиму пацієнтом, необхідне зменшення кратності прийому ліків (до одного або двох разів на день). Контроль за гіпертензією в цьому випадку більш постійний і м'який. Для зниження смертності в ранкові години відразу після пробудження необхідно, щоб терапія забезпечувала 24-годинний контроль, отже, треба бути впевненим, що фармакодинамічні ефекти в цей циркадний період адекватні. Зниження кількості пігулок часто означає зниження вартості терапії.

Діуретики як і раніше належать до гіпотензивних препаратів, що найчастіше призначаються лікарем [15], однак їх застосування зменшується. Ця група препаратів має найкраще співвідношення вартість/ефективність [13].

Наступною групою, рекомендованою в ролі першої групи терапії, є β -блокатори. Їх значення зменшується внаслідок частих побічних ефектів. Крім того, в порівнянні з діуретиками вони менш ефективні в запобіганні розвитку коронарної хвороби серця [19].

Потрібно враховувати, що застосування β -блокаторів не рекомендується для немолодих пацієнтів.

Антагоністи кальцію і на сьогодні широко застосовуються у лікуванні АГ. Вони ефективні не лише в плановій, але і в ургентній терапії гіпертонічних кризів завдяки швидкому початку дії навіть при пероральному прийомі [11], мають переваги у випадку супутньої ішемічної хвороби серця. Три роки тому внаслідок проведених досліджень було поставлене питання щодо безпеки застосування антагоністів кальцію [25], яке розглядалось у FDA і Комітеті експертів з серцево-судинних та ниркових захворювань [6]. У результаті було рекомендоване застосування (як безпечних) тривалодіючих антагоністів кальцію і ніфедипіну в ретардній формі без необхідності дотримання спеціальних запобіжних заходів; не було рекомендоване застосування нетривалодіючих лікарських форм ніфедипіну. FDA не підтримав пропозицію щодо переведення антагоністів кальцію до групи препаратів другого вибору для лікування АГ.

В останні роки увага була сфокусована на інгібіторах АПФ, які не мають метаболічних побічних ефектів тiazидових діуретиків і β -блокаторів. Ці препарати демонструють ряд унікальних ефектів, які крім зниження АТ забезпечують запобігання ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

Відкриття рецепторів до ангіотензину II привело до створення нової групи гіпотензивних препаратів — блокаторів рецепторів ангіотензину II. На теперішній час FDA зареєстрована лише одна індикація для цих препаратів — лікування АГ. Причому вони рекомендуються не як препарати першого ряду, а як препарати альтернативного лікування хворих, коли прийом інгібіторів АПФ супроводжується побічним ефектом — кашлем [31].

Прямі вазодилататори, центральні (α_2) і периферійні адренергічні агоністи не рекомендуються у лікуванні АГ як препара-

ти першого ряду через частий розвиток побічних ефектів. Застосування резерпіну обмежується розвитком депресії [15].

Останнім часом все більша увага приділяється комбінованим препаратам. Фіксовані комбінації гіпотензивних препаратів стали доступні понад 25 років тому. Перевагою цих препаратів є поліпшення сприйнятливості пацієнтами терапії при зменшенні кількості пігулок. Застосування низьких доз двох різних препаратів також дозволяє отримати додатковий клінічний ефект і зменшити кількість побічних реакцій. На противагу цьому фіксовані комбінації обмежують гнучкість у титруванні доз окремих компонентів. Комбінації, які застосовуються найчастіше, включають різні форми тіазидових діуретиків або навіть калійзберігаючих діуретиків з β -блокаторами або інгібіторами АПФ. Низькі дози тіазидових діуретиків можуть збільшувати ефективність інших гіпотензивних препаратів без виникнення метаболічних побічних реакцій [7]. Нові комбінації включають антагоністи кальцію, β -блокатори та інгібітори АПФ; вони можуть давати додаткові переваги: низькі дози інгібіторів АПФ у комбінації з недигідропіридиновими антагоністами кальцію на відміну від монотерапії більшою мірою знижують протеїнурію [5].

Вплив гіпотензивних препаратів на показник смертності хворих на АГ може оцінюватися за непрямыми показниками. Серед

них найбільш сильний і незалежний предиктор — варіабельність серцевого ритму (ВСР), яка є не характеристикою частотних реакцій серця, а мірою регуляторних впливів на нього автономної нервової системи і гуморальних механізмів [4, 24, 30]. Гіпотензивні препарати, принаймні, не повинні знижувати ВСР, що є сучасними вимогами до них.

АГ характеризується підвищенням потужності низькочастотної області серцевого спектра (LF) і зниженням її високочастотної області (HF), що підтверджує супутнє зростання симпатичного тону [10, 12, 22]. Відмінності у величині середніх довжин інтервалів серцевих циклів, виміряних під час сну і спостереження, при АГ зменшуються. Парасимпатична активність змінюється без характерних для здорових осіб циркадних коливань (підвищення вночі та падіння вдень); відмічається її падіння протягом 21 год. на добу. Потужність низькочастотної області зменшується тільки вночі, а вранці вона підвищується [2]. Параметри ВСР при АГ відповідають параметрам варіабельності АТ [32]. Різні (систолічна у немолодих і систоло-діастолічна) форми АГ характеризуються однаковими змінами ВСР [29].

Різні лікарські засоби по-різному діють на ВСР у хворих з АГ. β -Блокатори підвищують загальну потужність ВСР, особливо помітно її зростання проявляється при зниженні насосної функції лівого шлуночка [14, 16]. При

уповільненні серцевого ритму ВСР не змінюється, а співвідношення LF/HF знижується [33], що може бути і результатом падіння потужності LF-компонентів ВСР [28]. Відмічено також, що β -блокатори запобігають підвищенню LF-компонентів у ранкові години [27]. Позитивний вплив на ВСР чинять також інгібітори АПФ. Після 2-тижневої терапії енаприлом спостерігається підвищення ВСР, головним чином за рахунок високочастотної складової (HF) [21]. Тривала (до чотирьох місяців) терапія приводить до зростання ВСР на 50% і двократного підвищення потужності HF [1]. Такий же ефект проявляє і каптоприл [9].

На відміну від β -блокаторів та інгібіторів АПФ терапія антагоністами кальцію за даними добового моніторингу ЕКГ не викликає статистично значущих змін ВСР [3]. Не впливає на показники ВСР і сублінгвальний прийом 10 мг ніфедипіну. Більше того, ніфедипін у немолодих пацієнтів поряд зі зниженням АТ підвищує симпатичну активність [23].

ВИСНОВКИ

Таким чином, сучасні підходи до АГ характеризуються поєднанням повномасштабних режимних заходів з оптимально підібраними лікарськими препаратами і схемами їх використання. Такими, що визначають стратегію лікування хворих на АГ, є довгострокові впливи на тривалість і якість життя поряд з профілактикою можливих ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Binkley P.E., Haas G.I., Starling R.C. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1993. — 21(3). — P. 655-661.
2. Chakko S., Mulingtapang R.F., Huikuri H.V. et al. // *Am. Heart J.* — 1993. — 126(6). — P. 1364-1372.
3. Cowan M.J., Pike K., Burr R.L. et al. // *J. Electrocardiol.* — 1993. — Suppl 26. — P. 1-13.
4. Dekker J.M., Schouten E.G., Klootwijk P. et al. // *Am. J. Epidemiology.* — 1997. — №145. — P. 890-899.
5. Epstein M., Bakris G. // *Arch of Int. Medicine.* — 1996. — Vol. 156. — P. 1969-1978.
6. FDA panel recommends minimal changes to calcium blockers // *Scrip.* — 1996. — №2099.
7. Fishman W.H., Bryzinski B.S., Coulson L.R. et al. // *Arch. of Int. Medicine.* — 1994. — Vol. 154. — P. 1461-1468.
8. Flack J.M., Neaton J., Grimm R.Jr. et al. // *Circulation.* — 1995. — Vol. 92. — P. 2437-2445.
9. Flapan A.D., Nolan J., Neilson J.M. et al. // *Am. J. Cardiol.* — 1992. — 69(5). — P. 532-535.

10. Furlan R., Guzzetti S., Crivellaro W. et al. //Circulation. — 1990. — R 1. — P. 537-542.
11. Grossman E., Messerli F.H., Grodzinski T., Lowey P. //JAMA. — 1996. — Vol. 276. — P. 1328-1331.
12. Guzzetti S., Piccaluga E., Casati R. et al. //J. Hypertens. — 1988. — 6. — P. 711-718.
13. Hebert P.R., Moser M., Mayer J. //Arch. Int. Medicine. — 1993. — Vol. 153. — P. 578-581.
14. Hohloser S.H., Klingenheben T., Zabel M. //Am. J. Cardiol. — 1993. — 72(4). — P. 67A-71A.
15. Kaplan N.M. Clinical Hypertens. 7th Edition. — 1998. — 424 p.
16. Klingenheben T. //Z.-Kardiol. — 1994. — 83(4). — P. 293-298.
17. MacMahon S., Rodgers A. //Clin. Exp. Hypertens. — 1993. — Vol. 15. — P. 967-978.
18. Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C. et al. //New Engl. J. of Medicine. — 1993. — Vol. 328. — P. 914-921.
19. Messerli F.H. //Am. J. Cardiol. — 1997. — Vol. 79. — P. 788-789.
20. Murphy M.B. //Am. J. of Medicine. — 1992. — Vol. 93. — P. 2-38.
21. Nakanishi T., Nishimura M., Kimura T. et al. //Clin. Ther. — 1993. — 15(4). — P. 692-697.
22. Nolan J., Flapan A.D., Goodfield N.E. et al. //Am. J. Cardiol. — 1996. — 77:2. — P. 154-158.
23. Okabayashi J., Matsubayashi K., Sato T. et al. //Nippon Ronen Igakkai Zasshi. — 1994. — 31(4). — P. 285-292.
24. Ponikowski P., Anker S.D., Chua T.P. et al. //Am. J. Cardiol. — 1997. — 79:12. — P. 1645-1650.
25. Psaty B.M., Heckbert S.R., Koepsell T.D. et al. //JAMA. — 1995. — Vol. 274. — P. 620-625.
26. Psaty B.M., Smith N.L., Siscovick D.S. //JAMA. — 1997. — Vol. 277. — P. 739-745.
27. Sandrone G., Mortara A., Torzillo D. et al. //Am. J. Cardiol. — 1994. — Vol. 74. — P. 340-345.
28. Schweizer M.W., Brachmann J., Kirchner U. et al. //Br. Heart J. — 1993. — 70(3). — P. 252-258.
29. Sumimoto T., Iwata T., Hiwada K. et al. //J. Hum. Hypertens. — 1991. — 5(5). — P. 393-398.
30. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology //Europ. Heart J. — 1996. — №17. — P. 354-381.
31. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure //Arch. of Int. Medicine. — 1997. — Vol. 157. — P. 2413-2446.
32. Vannucchi P.L., Cipriani M., Montigiani A. //Angiology. — 1993. — 44(2). — P. 146-151.
33. Yamamoto Y., Hughson R.L. //Am. J. Physiol. — 1994. — 266(1 Pt. 2). — P. 40-49.

Адреса для листування: 310125, м. Харків,
пр. Леніна, 20. Тел. (0572) 43-28-07; 45-74-50.
Харківський державний університет

Надійшла до редакції 12.02.1999 р.

ПОТЕНЦИАЛЬНО ПОЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЕТА-БЛОКАДЫ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Л.Б.Балковая

Украинский научно-исследовательский институт терапии АМН Украины

Ключевые слова: сердечная недостаточность; бета-блокаторы; нейроэндокринные эффекты; гемодинамические эффекты

Подчеркнуто, что хотя медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности за последнее десятилетие претерпело значительные изменения, однако смертность остается весьма высокой. Исследованы новые терапевтические режимы, среди которых рассмотрены бета-блокаторы. Показано, что бета-блокада оказывает положительное влияние на сердце путем влияния на миокард посредством нейроэндокринных и гемодинамических эффектов. На основе данных клинических исследований дана характеристика эффектов бета-блокаторов при сердечной недостаточности.

Медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) за последнее десятилетие претерпело значительные изменения, однако показатель смертности остается весьма высоким. Распространенность ХСН составляет 2-10 случаев на 1000 населения; при этом смертность составляет в течение года 10-15%, а в течение 5 лет — 40-70%.

По этой причине исследуется много новых терапевтических режимов, включающих в себя бета-блокаторы, антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АП), которые подавляют пути синтеза нейрогормонов и цитокинов.

Бета-блокада оказывает полезное действие на сердце при ХСН посредством влияния на миокард, нейроэндокринные эффекты и гемодинамические эффекты.

Влияние на миокард

Предупреждение токсичности катехоламинов. Норадреналин, действующий на бета-рецепторы, вызывает дисфункцию и смерть сердечных миоцитов [21]. Эти эффекты опосредованы повышени-

ем цАМФ, который приводит к повышению внутриклеточного кальция и при продолжительном действии вызывает кальциевую перегрузку и клеточный некроз [28]. Бета-блокаторы сохраняют миокардиальную структуру и ее функцию, предупреждая подъем уровня цАМФ и перегрузку кальцием. Эти положительные эффекты также независимо влияют и на гемодинамику. Защита миокардиальных структур более продолжительна, чем гемодинамические эффекты, таким образом клиническое улучшение от бета-блокаторов занимает недели и месяцы для своего развития.

Уменьшение ишемии миокарда

Бета-блокаторы уменьшают миокардиальную ишемию. Уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) снижает потребность миокарда в кислороде и повышает время коронарной перфузии через пролонгирование диастолы [15]. Бета-блокаторы улучшают коронарный кровоток и сродство кислород-гемоглобин у больных после инфаркта миокарда [16]. И наоборот, бета-блокада может

уменьшать коронарный кровоток, уменьшая коронарное перфузионное давление или допуская беспрепятственную коронарную вазоконстрикцию, опосредованную через альфа1-адренорецепторы. Эти эффекты компенсируются механизмами, описанными выше, и коронарная вазоконстрикция не допускается при применении таких новейших препаратов, как карведилол, который в дополнение к бета-блокаде обладает альфа1-рецептор блокирующей активностью. Другой возможный механизм противодействия вазоконстрикции при применении бета-блокаторов — сопутствующий бета2-рецепторный агонизм, который вызывает вазодилатацию [5, 33]. Эти предположения подтверждены наблюдением, что дилевалол, который обладает неселективными свойствами бета-антагониста и частично бета2-рецептор агониста, не влияет на системное и коронарное сосудистое сопротивление [26].

Некоторые бета-блокаторы могут защищать миокард от ишемии через иные механизмы, чем бета-блокада. Например, карведилол обладает антиоксидантным эффектом, который не зависит от адренорецепторной блокады и защищает сердце от ишемического или реперфузионного повреждения.

Предупреждение коронарного тромбоза

Бета-блокаторы уменьшают коронарный тромбоз путем предупреждения разрыва коронарной бляшки [16]. Бета-блокаторы не уменьшают агрегацию тромбоцитов [38], несмотря на первые сообщения о таких эффектах с пропранололом [36]. Тем не менее, бета-блокаторы могут благоприятно модифицировать атеросклеротический процесс [6].

Уменьшение объемов сердца

Плацебо-контролируемые исследования карведилола показали, что он уменьшает конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка [4]. Другие бета-блокаторы также уменьшают конечный диастолический размер левого желудочка [29].

Уменьшение аритмий

Повышенная симпатическая активность может провоцировать аритмии через различные механизмы, включая повышенный автоматизм сердечных миоцитов, сокращенную продолжительность потенциала действия и ишемию миокарда, вызванную повышенным уровнем АП и коронарной вазоконстрикцией.

Наблюдения за пациентами с инфарктом миокарда [27, 17] предполагают, что бета-блокада может уменьшать частоту возникновения аритмий. Возможные механизмы этого действия включают уменьшение ЧСС, улучшение функции сердца и электрофизиологические эффекты. Бета-блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью (ВСА) менее эффективны в уменьшении аритмий, чем бета-блокаторы без ВСА, потому что последние уменьшают ЧСС и порог фибрилляции желудочков в меньшей степени [3]. Неселективные бета-блокаторы более эффективны в уменьшении аритмий, чем бета₁-селективные препараты [7], что связано с их способностью предупреждать гипокалиемию.

Нейроэндокринные эффекты

В дополнение к прямому токсическому эффекту катехоламинов повышенная симпатическая активность может повреждать структуру и функцию сердца через многие другие механизмы. Активация адренорецепторов в почках стимулирует освобождение ренина и образование АП, что приводит к дальнейшей вазоконстрикции. Если это вызывает падение сердечного выброса как результат желудочковой дисфункции, артериальное давление может вопреки ожиданию не повышаться. Последующая почечная вазоконстрикция при отсутствии повышения почечного перфузионного давления будет в дальнейшем активировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Подъем уровня АП, освобождение альдостерона и почечная вазоконстрикция в дальнейшем увеличивают симпатически опосредованную почечную задержку соли и воды. АП может прямо вызывать некроз сердечных миоцитов [30]. Эти наблюдения предполагают, что уменьшение нейрогуморальной активности должно быть полезным при ХСН.

В ряде исследований было показано, что метопролол уменьшает активность ренина плазмы [8], уровень норадреналина в плазме [1, 23] и уровень норадреналина в коронарном синусе [12]. Тем не менее в других исследованиях вообще не показано влияние метопролола на уровень норадреналина в плазме [2]. Бусиндолол снижает активность ренина плазмы [13], его эффекты на уровень норадреналина в плазме варьирует между исследованиями.

Влияние бусиндолола на уровень норадреналина в плазме варьирует и между различными пациентами [13]. Предполагается, что эти эффекты бета-блокады при СН зависят от исходной нейрогуморальной активации [34], но эта гипотеза не подтверждена данными исследований карведилола. Не выявлено влияние небиволола на уровень норадреналина у

пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) [39].

Механизм, лежащий в основе уменьшения уровня норадреналина в плазме, точно неизвестен, но он может представлять собой ответ на общее клиническое улучшение. Альтернативно снижение уровня АП может уменьшать симпатическую активацию.

Гемодинамические эффекты

Третий путь, по которому бета-блокаторы могут быть полезны у больных с ХСН; связан с их гемодинамическими эффектами, которые отличаются между острым и хроническим применением.

Острые эффекты. При остром применении общепринятые бета-блокаторы уменьшают сердечный индекс через их отрицательный хронотропный и инотропный эффекты и через повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) в результате блокады периферических бета-рецепторов [31, 32, 37]. Бета-блокаторы с дополнительными свойствами имеют различные острые гемодинамические эффекты. Например, у пациентов с ХСН в результате инфаркта миокарда карведилол в дозе 2,5 мг в/в значительно уменьшал ЧСС, систолическое и диастолическое АД, ОПСС и повышал фракцию выброса левого желудочка [9]. Проведено сравнение острых гемодинамических эффектов метопролола с эффектами карведилола у пациентов с ДКМП [11]. Препараты применялись перорально в дозе от 6,25 каждые 12 часов, измерения проводились исходно и через каждые 2-4 часа. Оба препарата значительно уменьшали ЧСС, но карведилол также уменьшал среднее АД, ОПСС и давление наполнения левого желудочка.

Хронические эффекты. Хронические гемодинамические эффекты метопролола преимущественно исследовались в плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с ДКМП [8, 2, 14, 35] и, в меньшей степени, в некон-

тролируемых исследованиях у пациентов с ХСН, обусловленной ДКМП или ИБС [1, 23]. Результаты показали, что ЧСС оставалась сниженной в течение длительного применения метопролола. В течение длительного лечения систолическое АД оставалось повышенным, тогда как среднее АД повышалось лишь у части пациентов [8, 1]. В течение хронической терапии метопрололом сердечный индекс или не изменялся, или повышался [2, 35].

Хронические гемодинамические эффекты бусиндола оценивались в плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с ДКМП и в смешанной популяции пациентов [18, 25, 40]. Эти исследования показали, что бусиндол уменьшает ЧСС и не влияет на среднее АД при хронической терапии. Сердечный выброс повышается при длительном применении бусиндола; в большинстве исследований показано снижение ОПСС. Гемодинамическая польза бусиндола была более

значительной у пациентов с ДКМП, чем у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС [40].

Длительное применение карведилола изучалось в плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с ДКМП [22] и в смешанной группе пациентов [19, 24]. Результаты показали, что карведилол уменьшает ЧСС. Среднее АД уменьшалось в одном исследовании, чего не наблюдалось в двух других. Карведилол повышал сердечный выброс [22]. Также есть сообщения об уменьшении ОПСС, что происходит преимущественно в результате вазодилатации [22, 19].

Гемодинамические эффекты карведилола оценивались у пациентов с ХСН в результате ИБС после острого внутривенного применения и через 8 дней перорального применения [10]. Острое уменьшение систолического АД, ЧСС и легочного артериального давления заклинивания сохранялось или усиливалось в течение хронического применения. Сердечный ин-

декс изменялся незначительно при остром и длительном лечении. ОПСС и давление в правом предсердии не изменялись при остром применении, но уменьшались вследствие хронического применения. Ударный объемный индекс и фракция выброса левого желудочка не изменялись при остром применении, но повышались при хронической терапии.

Другие бета-блокаторы исследовались менее интенсивно, чем метопролол, бусиндол и карведилол. Небиволол при длительном применении повышал ударный объемный индекс, но незначительно изменял другие гемодинамические параметры [39]. В небольшом исследовании у пациентов с ДКМП лабеталол уменьшал ОПСС и повышал сердечный выброс в течение нагрузки [20].

Таким образом, благоприятные эффекты бета-блокаторов определили их роль среди современных терапевтических стратегий, применяемых при хронической сердечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson B., Blomstrom-Lundquist C., Zhedner T., Waagstein F. //J. Am. Coll. Cardiol. — 1991. — №18. — P. 1059-1066.
2. Anderson B., Caidahl K., Waagstein F. //J. Am. Coll. Cardiol. — 1994. — P. 340A.
3. Anderson J.L., Rodier H.E., Green L.S. //Am. J. Cardiol. — 183. — 51. — P. 1196-1202.
4. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator-b-blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease //Circulation 1995. — 92. — P. 212-218.
5. Baum B.T., Sybertz E.J. //Fedn. Assoc. — 1983. — 42. — P. 176-181.
6. Cleland J.G.F., Krikler D.M. //Br. Heart. J. — 1993. — 69 (Suppl). — P. 54-62.
7. Cleland J.G.F., Ray S.G., McMurray J.J.V. Prevention studies after myocardial infarction. — London: Science Press, 1994. — 129 p.
8. Currie P.J., Kelly M.J., McKenzie A. et al. //J. Am. Coll. Cardiol. — 1984. — 3. — P. 203-209.
9. Das Gupta P., Broadhurst P., Lahiri A. //J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1991. — 18 (Suppl 4). — P. S12-S16.
10. Das Gupta P.D., Lahiri A. //J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1990. — 19 (Suppl 1). — P. S62-S67.
11. Di Lenarda A., Gilbert E.M., Olsen S.L. et al. //J. Am. Coll. Cardiol. — 1991. — 17. — P. 142A.
12. Eichhorn E.J., Heesch C.M., Barnett J.H. et al. //J. Am. Coll. Cardiol. — 1994. — 24. — P. 1310-1320.
13. Eichhorn E.J., McGhie I., Bedotto J.B. et al. //Am. J. Cardiol. — 1991. — 67. — P. 67-73.
14. Engelmeier R.S., O'Connell J.B., Walsh R. et al. //Circulation. — 1985. — 72. — P. 536-546.
15. Ferro G., Duilio C., Spinelli L. et al. //Am. J. Cardiol. — 1991. — 68. — P. 1101.
16. Frishman W.H., Lazar E.J. //Am. J. Cardiol. — 1990. — 66. — P. 66G-70G.
17. Furberg C.D., Morton Hawkins C., Lichstein E. //Circulation. — 1984. — 69. — P. 761-765.
18. Heesch C.M., Marcoux L., Hatfield B., Eichhorn E.J. //Am. J. Cardiol. — 1995. — 75. — P. 360-364.

19. Krum H., Schwartz B., Sackner-Bernstein J. et al. //Circulation. — 1995. — 92. — P. 1499-1506.
20. Leung W.H., Lau C.P., Wong C.K. et al. //Am. Heart. J. — 1990. — 119. — P. 884-890.
21. Mann D.L., Kent R.L., Pardons B., Cooper I.V. //Circulation. — 1992. — 85. — P. 790-804.
22. Metra M., Nardi M., Giubbini R., Dei Cas L. //J. Am. Coll. Cardiol. — 1994. — 24. — P. 1678-1687.
23. Nemanich J.W., Veith R.C., Abrass I.B., Stratton J.R. //Am. J. Cardiol. — 1990. — 66. — P. 843-848.
24. Olsen S.L., Gilbert E.M., Renlund D.G. et al. //J. Am. Coll. Cardiol. — 1995. — 25. — P. 1225-1231.
25. Pollock S.G., Lystash J., Tedesco C. et al. //Am. J. Cardiol. — 1990. — 66. — P. 603-607.
26. Remme W.J., Schelven D., Bartels G.L. et al. //J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1993. — 22. — P. 327-335.
27. Ryden L., Ariniego R., Arnman K. et al. //N. Engl. J. Med. — 1983. — 308. — P. 614-618.
28. Sen L.Y., O'Neill M., Marsh J.D., Smith T.W. //Circ Res. — 1990. — 67. — P. 599-608.
29. Swedberg K. //Am. J. Cardiol. — 1993. — 71. — P. 30C-38C.
30. Tan L-B., Jalil J.E., Pick R. et al. //Circ Res. — 1991. — 69. — P. 1185-1195.
31. Taylor S.H., Silke B. //Lancet. — 1981. — 1. — P. 1441-1448.
32. Taylor S.H., Silke B., Lee P.S. //New Engl. J. Med. — 1982. — 306. — P. 631-635.
33. Van den Heuvel A.F.M., Remme W.J. Beta-blockade and coronary hemodynamics. — Acc. Current J. Rev. — 1995. — Nov-Dec. — P. 37-39.
34. Van der Ent M., van den Heuvel A.F.M., Remme W.J. et al. //Circulation. — 1995. — 92 (Suppl.). — P. I-395.
35. Waagstein F., Bristow M.R., Swedberg K. et al. //Lancet. — 1993. — 342. — P. 1441-1446.
36. Weksler B.B., Gillick G., Pink J. //Blood. — 1977. — 49. — P. 185-196.
37. Wendt T.H., van der Does R., Schrader R. et al. //J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1987. — 19 (Suppl. 1). — P. S147-S150.
38. Willich S.N., Pohjola-Sintonen S., Bhatia S.J. et al. //Circulation. — 1989. — 79. — P. 557-565.
39. Wisenbaugh T., Katz I., Davis J. et al. //J. Am. Coll. Cardiol. — 1993. — 21. — P. 1094-10100.
40. Woodley S.L., Gilbert E.M., Anderson J.L. et al. //Circulation. — 1991. — 84. — P. 2426-2441.

Адрес для переписки: 310039, г. Харьков,
пр. Постышева, 2а. Тел. (0572) 72-20-24, 72-61-05.
Український НІІІ терапії АМН України

Поступила в редакцію 25.05.1999 г.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату “Азалептин” виробництва фірми “Органіка” (Росія)

У хворої 57 років з хронічним холециститом, панкреатитом, астеноневротичним синдромом (порушення сну, емоціональна лабільність, напруженість з ознаками неврозу) після одноразового перорального введення “Азалептину” (0,1 г) виникли скарги на м'язову слабкість, сухість у роті, серцебиття, об'єктивно спостерігались загальмованість, сонливість, заплутаність свідомості (до її втрати включно), глибокий сон (тривалістю 1 добу). У комплексній фармакотерапії хвора одночасно приймала фармосан, вікалін, АТФ та рибоксин. Препарат був відмінений. Зазначені явища зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від Українського НДІ гастроентерології (м. Дніпропетровськ).

ВЛИЯНИЕ ЭДНИТА И АНДЕКАЛИНА НА МОЗГОВОЙ КРОВОТОК И ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И КИНИНОВУЮ СИСТЕМУ КРОВИ ПРИ РАЗДЕЛЬНОМ И СОВМЕСТНОМ РАЗОВОМ ПРИМЕНЕНИИ У БОЛЬНЫХ ЦЕРЕБРОИШЕМИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

И.Л.Кечин

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: эналаприла малеат; эднит; андекалин; мозговой кровоток; диастолическая функция; артериальная гипертензия

Изучено раздельное и совместное разовое применение эднита и андекалина. Данные, полученные в результате исследования, позволяют сделать вывод, что применение калликреинактивирующего препарата "Андекалин" на фоне ингибитора ангиотензинпревращающего фермента — эднита обосновано, так как за счет значительной активации калликреина увеличивается активность кининообразования, а за счет подавления активности ангиотензинпревращающего фермента повышается содержание свободных кининов. Установлено, что совместное применение этих препаратов в отличие от их раздельного применения приводит к более выраженной гипотензивной реакции, сопровождающейся нормализацией диастолической функции левого желудочка, а также к эффективной нормализации церебрального кровотока у больных цереб्रोишемической формой артериальной гипертензии.

Представления о цереб्रोишемической форме артериальной гипертензии, сформулированные А.Л.Мясниковым и в дальнейшем развитые в работах В.А.Визира [5], определили эту патологию как компенсаторную гиперфункцию систем, обеспечивающих должное кровоснабжение мозга в условиях ишемии при атеросклеротическом поражении брахиоцефальных сосудов [9, 16].

В последние годы возобновился интерес исследователей к изучению калликреин-кининовой системы в связи с активным участием брадикинина в реализации эндотелийзависимых реакций вазодилатации с участием оксида азота, являющегося универсальным механизмом первичной фармакологической реакции при применении нитратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, натрия нитропрусида [3]. Этим

продиктован интерес к изучению влияния эналаприла малеата — препарата "Эднит" ("Гедеон Рихтер", Венгрия) в сочетании с кининопозитивным препаратом калликреинов экзогенного происхождения "Андекалином" ("Белмедпрепараты", Минск).

Ранее нами был установлен положительный терапевтический эффект андекалина в лечении больных гипертонической болезнью III стадии с острой левожелудочковой недостаточностью [7], связанный с активацией продукции свободных кининов в крови. Имеются сообщения о положительном клиническом влиянии эднита у больных с гипертонической энцефалопатией при внутривенном введении, коррелирующее с активацией кининовой системы крови [8]. В клинических исследованиях установлено дозозависимое коронародилатирующее действие брадикинина [10].

Целью работы было исследование влияния раздельного и совместного введения эднита и андекалина на мозговой кровоток и диастолическую функцию миокарда у больных цереб्रोишемической формой артериальной гипертензии (ЦИФАГ). Эднит, как было установлено ранее, при ингибировании гидролиза ангиотензина I одновременно замедляет образование ангиотензина II и ингибирование брадикинина, в несколько раз продлевая время его распада. Андекалин участвует в активном образовании свободных кининов с помощью гидролиза пептидных цепей кининогенов [14], вызывая системную вазодилатацию.

Материалы и методы

ЦИФАГ диагностировали с помощью доплерографии брахиоцефальных сосудов с постоянной эхолокацией датчиком 7,5 МГц на эходоплерокардиографе с компьютерным блоком Sonolain SL-450 [5, 13]. При асимметрии кро-

вотока по одной из контрлатеральных артерий более 50%, сочетающейся с клиническим и лабораторным симптомокомплексом, характерном для гипертонической энцефалопатии II ст., ставился диагноз ЦИФАГ. У всех больных сократительная способность миокарда не отличалась от нормы (фракция выброса >60%). Фракция выброса рассчитывалась по методике Simpson [15]. Индекс массы миокарда левого желудочка рассчитывался согласно Пенсильванской конвенции по формуле [2]:

$$1,04(\text{МЖП} + 3\text{С} + \text{Д})^3 \cdot \text{Д}^3 / \text{S}$$

S — поверхности тела,

где: МЖП — толщина межжелудочковой перегородки в М-режиме; 3С — толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ) в М-режиме; Д — диаметр полости ЛЖ в фазе КДР.

В норме для мужчин этот показатель равен не более 130 г/м², для женщин — не более 110 г/м². В группу обследованных были включены больные с индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) более 140,0 г/м² по АСЕ. Диастолическая функция ЛЖ измерялась в дуплексном режиме доплерокардиографически с помощью ротационного датчика 3,5 МГц на том же аппарате. Расчет показателей проводился по стандартной методике [11].

Активность кининообразующих и кининразрушающих компонентов калликреин-кининовой системы определяли по методикам, предложенным К.Н.Веремеенко [4]. В исследование включались больные с сопутствующей патологией, сердечной недостаточностью более II функционального класса по Нью-Йоркской классификации.

За 24 часа до исследования больные не принимали лекарственных препаратов. Пациенты получали сублингвально эднит в дозе 10 мг и андекалин — 40 ЕД внутримышечно. Сублингвальный путь введения эднита был выбран в связи с тем, что при предварительных исследованиях максимальная активация кининовой системы отмечалась с 40 до 60 минуты

после сублингвального введения эднита и сопровождалась максимумом активации образования калликреина после введения андекалина. Исследование АД, активности калликреин-кининовой системы в крови, мозгового и трансмитрального кровотока проводили до введения препаратов и через 40 мин. после раздельного и совместного их введения. Все больные были распределены на 4 группы (IV группа — контроль). В I-ю группу входили 30 больных (15 мужчин и 15 женщин) в возрасте 46,5±3,72 года, получавших эднит в дозе 10 мг сублингвально, АД_{ср.} — 128,77±10,56 мм рт.ст., ИММЛЖ — 144,83±4,69 г/м². Во II-ю группу входили 26 больных (11 мужчин и 15 женщин) в возрасте 49,54±4,34 года, АД_{ср.} — 126,35±9,17 мм рт.ст., ИММЛЖ — 145,84±3,63 г/м². III-я группа состояла из 20 больных (10 мужчин и 10 женщин) в возрасте 44,57±9,24 года, получавших 40 ЕД андекалина внутримышечно, АД_{ср.} — 128,73±10,51 мм рт.ст., ИММЛЖ — 143,02±3,63 г/м². IV-я группа состояла из 44 больных гипертонической болезнью II стадии (22 мужчин и 22 женщин) среднего возраста 45,72±3,81 года, АД_{ср.} — 123,72±6,37 мм рт.ст., ИММЛЖ — 149,52±8,54 г/м².

Результаты исследований обрабатывались с помощью метода вариационной статистики с использованием критериев Стьюдента и U Вилкоксона.

Для оценки влияния препаратов на параметры мозгового кровотока по данным доплерографии анализировали максимальную, среднюю и минимальную линейную скорость кровотока по внутренним сонным и позвоночным артериям. Для оценки диастолической функции миокарда стролируемый объем устанавливали над местом смыкания митральных створок. Анализировали динамику максимальной скорости раннего диастолического наполнения Е, максимальной скорости позднего диастолического наполнения (в систолу предсердия) А, отношение максимальной скорости раннего диастолического

го наполнения к позднему Е/А, которые наиболее широко используются и позволяют сравнивать результаты исследований [6].

Результаты и их обсуждение

У больных I группы отмечалось снижение АД систолического на 40-ой минуте на 26,42±5,82 мм рт.ст. (14%), p<0,05, АД диастолического — на 12,01±3,24 мм рт.ст. (10,9%), p<0,05. У больных II группы АД систолическое в среднем снизилось на 17,54±3,22 мм рт.ст. (9,7%), p<0,05, АД диастолическое — на 9,42±0,85 мм рт.ст. (8,6%), p<0,05. У больных III группы после введения эднита и андекалина АД систолическое снизилось на 28,59±6,82 мм рт.ст. (15,9%), АД диастолическое — на 14,64±0,85 мм рт.ст. (13,35%), p<0,05. Среднее снижение систолического и диастолического АД под влиянием препаратов статистически значимое по критерию U Вилкоксона. Параметры кровотока по брахиоцефальным артериям трансмитрального кровотока и показатели, отражающие состояние калликреин-кининовой системы в венозной крови, представлены в таблице. При анализе показателей, характеризующих кровотоки по брахиоцефальным артериям, у больных ЦИФАГ и ГБ II ст. обращает на себя внимание значительное снижение минимальной скорости кровотока, отражающей передвижение пристеночного слоя крови у больных ЦИФАГ, по сравнению с таковым у больных ГБ II ст. в исходном состоянии (p<0,001). Значительное снижение скорости пристеночного потока характерно для турбулентного типа тока крови. Максимальная скорость тока крови у больных ЦИФАГ почти в 2 раза превышает аналогичный показатель у больных контрольной группы (p<0,001). Средняя скорость кровотока незначительно ускорена у больных ЦИФАГ. Эти данные свидетельствуют об ускорении линейного движения потока крови по брахиоцефальным артериям у больных ЦИФАГ по сравнению с больными ГБ II ст. Уско-

Влияние эднита и андекалина при раздельном и совместном разовом применении на диастолическую функцию, кининовую систему и мозговой кровотока у больных цереброишемической формой артериальной гипертензии

Исследуемые параметры		Контроль — ГБ-II (n=44)	Больные ЦИФАГ (n=76)		
			эднит (n=30)	андекалин (n=26)	эднит+андекалин (n=20)
Внутренняя сонная артерия	Vmin, см/с	10,73±1,08	4,06±1,72*/ 8,11±1,24	4,82±1,89/ 6,03±1,19	3,67±1,91*/ 11,68±1,54
	Vmax, см/с	27,52±3,14	43,37±3,65**/ 32,01±2,39	44,16±3,81/ 38,01±3,01	44,02±3,52***/ 20,02±2,61
	TAV, см/с	18,37±2,71	24,73±1,55*/ 20,47±1,22	25,13±1,97/ 22,54±1,85	24,99±2,04***/ 15,82±1,47
Позвоночная артерия	Vmin, см/с	6,58±1,01	3,71±0,84/ 5,42±1,14	3,82±1,04/ 5,11±1,62	3,63±1,08*/ 8,72±1,39
	Vmax, см/с	23,07±2,75	32,16±1,89/ 27,55±1,92	33,09±1,94/ 28,72±1,62	32,66±1,75***/ 20,17±1,88
	TAV, см/с	14,12±1,52	18,54±1,16/ 16,72±1,22	18,92±1,84/ 15,52±1,37	18,02±1,92/ 13,72±1,32
Кининовая система крови	Калликреиноген, ЕД/л	331,79±23,60	261,31±24,32/ 254,55±21,17	267,01±18,54/ 284,14±19,31	255,84±17,34/ 279,11±18,42
	Калликреин, ЕД/л	35,91±4,63	101,52±10,21/ 107,81±9,14	104,04±8,37**/ 135,84±7,32	100,73±9,01***/ 144,52±8,16
	Кинины, мг/мл	8,14±0,28	14,37±0,95***/ 20,13±1,11	14,78±1,14***/ 27,54±1,15	13,04±0,81***/ 30,84±1,71
	Кининаза, ГК/мин · мл	219,90±16,26	207,54±4,34**/ 237,14±8,54	211,08±7,85/ 184,52±12,03	209,73±8,63/ 200,16±10,52
	α2-макроглобулин, И/ЕД/л	2,67±0,23	2,14±0,12/ 2,16±0,18	2,17±0,16**/ 1,52±0,13	2,13±0,14/ 1,88±0,19
Диастолическая функция	Е, см/с	71,50±10,31	58,33±6,37/ 65,24±5,14	57,79±5,14/ 73,18±6,44	58,23±5,53*/ 81,40±9,54
	А, см/с	60,06±8,32	54,12±7,15/ 58,11±6,13	54,84±8,01/ 60,72±5,61	53,42±5,13/ 64,51±5,17
	А/Е	1,19	1,077±0,03/ 1,123±0,04	1,053±0,05**/ 1,205±0,03	1,09±0,05**/ 1,261±0,03

Примечание: в числителе — до введения препарата, в знаменателе — через 40 минут после введения препарата;

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$, достоверность различий по сравнению с исходными данными.

рение кровотока и турбулентный характер тока крови наблюдается и в позвоночных артериях у больных ЦИФАГ. Так, отмечается достоверное ускорение максимальной скорости движения крови ($p < 0,05$), снижение минимальной скорости ($p < 0,001$). У больных ЦИФАГ отмечается более глубокая дисфункция диастолы по сравнению с больными ГБ II ст. и достоверное снижение максимальной скорости кровотока в фазу медленного наполнения на 18,5% и в фазу систолы предсердия на 9,8%, что проявляется снижением коэффициента Е/А с 1,9 у больных ГБ II ст. до 1,05-1,08 у

больных ЦИФАГ, статистически значимыми по критерию U Вилкоксона.

Активность кининообразующего звена калликреин-кининовой системы в базисных условиях у больных ЦИФАГ превышает таковую у больных ГБ II ст. по всем показателям. Активность кининлимитирующих систем — кининазы и α2-макроглобулина — у больных ЦИФАГ была ниже, чем у больных ГБ II ст., что можно объяснить дефицитом потребления на фоне высокой кининообразующей активности. Следствием активации кининообразования на фоне угнетения кининоинак-

тивации является значительное повышение концентрации свободных кининов в плазме крови у больных ЦИФАГ по сравнению с больными ГБ II ст.

Таким образом, обобщая результаты исследований, можно сделать вывод, что у больных ЦИФАГ отмечается более выраженное ускорение максимальной линейной скорости кровотока, турбулентный характер тока крови по брахиоцефальным артериям, сочетающиеся с выраженной диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ на фоне высокой активности кининовой системы крови.

Анализируя результаты, представленные в таблице, можно отметить, что у больных ЦИФАГ всех групп на 40-ой минуте после введения препаратов отмечаются однотипные гемодинамические изменения в брахиоцефальных артериях, заключающиеся в снижении максимальной скорости кровотока, ускорении минимальной скорости кровотока в бассейнах внутренней сонной и позвоночной артерий. Изолированное введение эднита более эффективно влияет на эти показатели в отличие от изолированного введения андекалина. Сочетание введения 2-х препаратов наиболее эффективно нормализует кровоток, увеличивая минимальную скорость на фоне замедления максимальной, что снижает среднюю скорость кровотока более чем в 2 раза в сонных артериях и нормализует этот показатель в позвоночных артериях. При рассмотрении влияния раздельного и совместного введения препаратов на показатели диастолического наполнения обращает на себя внимание разнонаправленный характер влияния изучаемых препаратов на скорость медленного диастолического наполнения и скорость быстрого наполнения ЛЖ. Андекалин более выраженно увеличивает скорость потока крови в фазу Е — на 26,6%; эднит — на 11,8% ($p < 0,05$). Оба препарата практически одинаково ускоряли транзитный кровоток в фазу А. Совместное введение эднита и андекалина увеличивало максимальную скорость тока крови в фазу Е (на 39,8%, $p < 0,001$) и мало влияло на скорость кровотока в систолу предсердия. За счет этого отношение Е/А превысило таковой в обеих группах, а также в контроле, приблизив его к показателям у здоровых людей (1,3-1,68).

На 40-ой минуте после введения эднита достоверно увеличилось лишь содержание свободных кининов на 40% ($p < 0,001$). При введении андекалина достоверно увеличивалось как содержание калликреина (на 30,6%, $p < 0,05$), так и свободных кининов (на 47,8%, $p < 0,001$), активность кининазы снизилась на 13,6% ($p < 0,05$), а активность α 2-макроглобулина — на 30% ($p < 0,01$). При совместном введении эднита и андекалина отмечалась выраженная активация кининообразующего звена калликреин-кининовой системы. Это подтверждалось значительной активацией калликреина (на 43,5%, $p < 0,001$) и кининов (на 136%, $p < 0,001$) на фоне практически не изменяющейся активности кининлимитирующих компонентов — кининазы и α 2-макроглобулина.

Таким образом, в результате проведенных исследований было установлено, что изолированное введение эднита в дозе 10 мг сублингвально больным ЦИФАГ на 40-ой минуте снижает систолическое и диастолическое АД, нормализует показатели кровотока по брахиоцефальным сосудам, уменьшает диастолическую дисфункцию за счет ускорения транзитного тока крови в фазу раннего наполнения ЛЖ на фоне умеренного повышения содержания свободных кининов. Введение внутримышечно андекалина в дозе 40 ЕД через 40 мин. снижает систолическое и диастолическое АД, в меньшей степени влияет на показатели тока крови по брахиоцефальным сосудам и в большей степени ускоряет ток крови в фазу раннего наполнения ЛЖ на фоне повышения активности калликреина, снижения активности кининазы и α 2-макроглобулина, что проявляется значительной активацией кининообразования.

Совместное введение эднита и андекалина эффективно нормализует показатели тока крови по брахиоцефальным сосудам, что проявляется ламинарным током крови на фоне 2-кратного снижения средней линейной скорости кровотока. Кроме того, отмечается выраженная гипотензивная реакция: АД систолическое снижается на 24,6%, АД диастолическое — на 23,7%, что сопровождается нормализацией транзитного кровотока за счет значительного увеличения скорости пассивного наполнения ЛЖ, ускорения тока крови в систолу предсердий и нормализует соотношение Е/А до 1,26 на фоне повышения активности калликреина и содержания свободных кининов.

ВЫВОДЫ

Полученные данные позволяют заключить, что применение препаратов экзогенных калликреинов — андекалина — на фоне ингибитора ангиотензинпревращающего фермента — эднита — обосновано с позиции как первичных фармакологических эффектов препаратов, так и с позиции вторичных фармакологических реакций, проявляющихся выраженной антигипертензивной активностью, нормализацией кровотока по брахиоцефальным сосудам и уменьшением диастолической дисфункции у больных с артериальной гипертензией цереброишемического генеза. Совместное введение андекалина и эднита увеличивает активность кининообразования за счет значительной активации калликреина и повышает содержание свободных кининов за счет подавления активности ангиотензинпревращающего фермента. Побочные эффекты в процессе применения препаратов не отмечались.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алехин М.Н., Седов В.П. // *Терапевт. архив.* — 1996. — №2. — С. 84-88.
2. Барна И., Варади А., Гари А., Кемплер П. // *Рихтер-новости.* — 1997. — №6. — С. 15-23.
3. Ванхутте П.М. // *Кардиология.* — 1996. — №11. — С. 71-79.

4. Веремеєнко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.М. Протеоліз в нормі і патології. — К., 1988. — 198 с.
5. Визир В.А. //Врачеб. дело. — 1993. — №8. — С. 56-59.
6. Жаринов О.Й., Орищин Н.Д. //Врачеб. дело. — 1997. — №3. — С. 20-25.
7. Кечин И.Л. Состояние кининовой системы при осложненных формах гипертонической болезни и принципы ее медикаментозной коррекции: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Х., 1987. — 20 с.
8. Павлович А.И., Дворников В.Е. //Клинич. фармакол. и терапия. — 1995. — №4(3). — С. 40-41.
9. Смоленский В.С. //Кардиология. — 1989. — №11. — С. 28-31.
10. Aprecar E., Teiger E., Dupony P. et al. Effect of bradykinin on coronary flow and vasomotion in transplant patients with and without reejction: Abstr. of I Intern. Congr. on coronary artery disease. — Prague, 1997. — P. 68.
11. Asmi M.H., Walsh M.J. A practical guide to echocardiography / I ed. — London: Chapman and Hall, 1995. — 258 p.
12. Blais C.J., Drapeau G., Raymond P. et al. //Eur. Heart. J. — 1996. — Vol. 17. — P. 298-299.
13. Denolle T., Julien J. //Inform. Cardiol. — 1990. — Vol. 14, №6. — P. 567-579.
14. Kramer H.J., Glanser K., Meyer-Lebener V.H. //J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1990. — Vol. 15. — Suppl. 6. — P. 891-989.
15. Simson I.A., Houston A.B., Rodger J.C. et al. //J. Cardiovasc. Ultrasonogr. — 1986. — №5. — P. 353.
16. Vizir A.D., Vizir V.A., Dunayev V.V. //Eur. Heart J. — 1997. — Vol. 18. — P. 534.

Адрес для переписки: 330000, г. Запорожье,
пр. Ленина, 133. Тел. (0612) 39-56-60.
Запорожский государственный медицинский
университет

Поступила в редакцию 25.05.1999 г.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату **“Тимоніл”** (**“Карбамазепін”**) виробництва **“Desitin Arzneimittel GmbH”** (Німеччина)

Хворий 32 років, який страждав на епілепсію і на протязі 2,5 тижнів отримував тимоніл (карбам азепін) 1800 мг на добу перорально, раптово перестав чути на праве вухо і став відчувати високочастотний шум в обох вухах. Після інфузійної терапії слух відновився повністю, але шум у вухах зберігався. Так як основні прояви епілепсії під впливом тимонілу були усунуті, питання про зниження дози не розглядалось. Аналіз відповідної літератури дозволив знайти лише один подібний випадок раптової несиметричної глухоти і шуму у вухах хворого, який приймав карбамазепін, хоча саме ця причина була розцінена як малоймовірна. Згідно з інформацією, що надійшла, тимоніл міг бути однією з можливих причин виявленої ототоксичності, але не виключається вірогідність інших причин, у тому числі й вірусної інфекції.

У хворого на епілепсію 39 років після двотижневого прийому тимонілу в дозі 1200 мг на добу розвився синдром Стівенса-Джонсона. Синдром проявився у вигляді токсичного епідермального некролізу та вираженої дихальної недостатності. Після інтенсивного 14-денного лікування порушені функції були повністю відновлені.

У хворої на шизо-афективний психоз 55 років лікування тимонілом у дозі 300 мг на добу викликало появу запаморочення, атаксії, тривалої дезорієнтації, невиразної мови, що стало причиною наступної відміни препарату. Однак його призначення не привело до повторення зазначеної вище симптоматики. Не виключено, що виявлені реакції пов'язані з призначенням інших лікарських засобів, а саме серогахт **“Novo Nordisk”** (paroxetine hydrochloride), хлоралгідрату та діазепаму.

Інформація надійшла від компанії **“Desitin Arzneimittel GmbH”** (Німеччина).

ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО НІТРАТІВ: ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ?

О.П.Вікторів, Л.Г.Воронков

Центр побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України
Український НДІ кардіології ім. М.Д.Стражеска

Ключові слова: толерантність; нітрати; фармакопрофілактичні заходи

Проаналізоване поняття толерантності до лікарського засобу, наведене її визначення. Детально розглянута толерантність до нітратів, причини її розвитку. Зазначені як традиційні концепції розвитку толерантності до органічних нітратів, так і новітні уявлення, пов'язані з нейрогуморальною активацією, зокрема з гіперпродукцією ангіотензину II. Наведені дані щодо клінічного вивчення толерантності до нітратів у хворих з інфарктом міокарду та нестабільною стенокардією. Доведено, що найкращим способом запобігання толерантності лишається застосування нітратів з перервами (до 10-12 год.) або заміна препарату нітрату молсидоміном, який впливає на інші рецептори. Зазначено, що обов'язковою умовою при проведенні фармакопрофілактичних заходів є постійний контроль за ефективністю та безпекою антиангінальних ліків при їх тривалому застосуванні.

Під толерантністю до лікарського засобу розуміють зниження його ефективності при повторному застосуванні. Існує також визначення ВООЗ: толерантність — це гіпореактивність, пов'язана з попереднім застосуванням препарату. Явище толерантності досить розповсюджене при проведенні фармакотерапії. Тому в медико-біологічному аспекті толерантність намагаються розглядати як спеціальний випадок адаптації організму до зовнішніх впливів ксенобіотиків (чужерідних хімічних агентів). До теперішнього часу не існує чіткої класифікації толерантності. Разом з тим процес її формування може бути швидким або повільним (швидку толерантність визначають ще як тахіфілаксію), вона може бути повною або частковою. Відомо, що толерантність може виникати у відношенні одних ефектів препарату і не розвиватись по відношенню до інших. Так, прийом вперше нітрогліцерину завжди спричиняє головний біль, який може зникати через кілька діб, проте

антиангінальний ефект залишається. Тому при вивченні та аналізі явищ толерантності дуже важливо чітко уявляти, про який ефект даних ліків йде мова.

Якщо введення лікарського засобу викликає розвиток толерантності до іншого засобу або прийом однієї лікарської форми викликає розвиток толерантності до іншої, це свідчить про виникнення перехресної толерантності. Так, наприклад, було доведено, що тривале застосування нітратів пролонгованої дії може сприяти послабленню ефекту звичайного нітрогліцерину, який приймається сублінгвально.

Крім того, необхідно відрізняти розвиток толерантності від тих випадків, коли хворим слід збільшити дозу препарату відповідно до зміни їх стану (наприклад, при прогресуванні захворювання). Так, у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) при купіюванні нападів стенокардії може виникнути необхідність збільшення дози нітрогліцерину (кількості таблеток) як у зв'язку з розвитком перех-

ресної толерантності до нітратів, так і внаслідок погіршення перебігу захворювання, появи нестабільної стенокардії тощо. Все це потребує здійснення адекватного контролю за станом основного захворювання при застосуванні будь-якого лікарського засобу. Абсолютним доказом розвитку толерантності до препарату є лише відновлення чутливості до нього після відміни, оскільки толерантність вважається зворотним явищем.

Толерантність до нітратів є однією з найсуттєвіших проблем як для лікаря, так і для хворого при проведенні фармакотерапії та фармакопрофілактики цими лікарськими засобами. В наш час під толерантністю до нітратів розуміють стан, коли при систематичному введенні нітропрепарату зменшується, аж до повного зникнення, відповідна гемодинамічна реакція, а отже виникає потреба збільшення дози препарату з метою досягнення попереднього гемодинамічного або протиангінального ефекту. Це явище відоме і дискутується вже понад 100 років. Перше повідомлення про толерантність до нітрогліцерину у хворого з гіпертензією з'явилося ще у 1888 році. Однак, серйозно

О.П.Вікторів — доктор мед. наук, професор, завідувач відділу клінічної фармакології Українського НДІ кардіології ім. М.Д.Стражеска, керівник Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України (м. Київ)

ця проблема стала розглядатись з середини 70-х років нашого сторіччя у зв'язку з впровадженням в медичну практику пролонгованих лікарських форм нітрогліцерину та ізосорбід динітрату. На жаль, в літературі на цей час поки що не існує єдиної думки щодо механізмів розвитку толерантності до нітратів. Вважалося, що її виникнення у випадку лікування пероральними формами нітратів певною мірою пов'язане з перешкодами надходження препарату в організм (в системний кровообіг) у зв'язку з погіршенням всмоктування у шлунку або посиленням метаболізму в печінці. З іншого боку, можна вважати не менш ґрунтовною і точкою зору, яка пояснює цей процес взагалі як наслідок змін чутливості рецепторів до лікарського засобу. Відомо, що у хворих, у яких розвивається толерантність до нітратів, концентрація препарату в крові не тільки не зменшена, а, навпаки, підвищена.

Згідно з сучасними уявленнями про механізми внутрішньоклітинної стимуляції гуанілатциклази нітратів в гладком'язовій клітині розвиток толерантності до них (особливо до нітрогліцерину) пов'язаний зі зниженням рівня глутатіону та цистеїну, тобто в місці дії глутатіонредуктази органічних нітратів, яка перетворює останні з органічних форм в активні нітрати. Це не єдиний ланцюжок у механізмі розвитку толерантності до нітратів. Відомо, що нітрогліцерин є найкращим субстратом для здійснення зазначеної вище реакції, в той час як інші нітрати (ізосорбід динітрат, гліцерил мононітрат та ін.) є поганими субстратами для глутатіонредуктази.

Розвиток толерантності до нітратів також може бути пов'язаний з порушенням регуляції системи циклічної гуанілат-монофосфодіестерази (ГМФ), зокрема в зв'язку зі збільшенням активності фосфодіестерази циклічного гуанілатмонофосфату. Виявлено, що після внутрішньовенного введення N-ацетилцистеїну можна домогтися підвищення чутливості

до нітратів та збільшення їх гемодинамічного ефекту. N-ацетистеїн є джерелом сульфгідрильних груп, які є хімічним субстратом в стінці судин і розглядаються як рецептори нітратів. Адже утворення N-нітрозолів при взаємодії нітрогліцерину з тканинними сульфгідрильними групами є важливим моментом у розвитку вазодилатації, яку викликає нітрогліцерин. Тому імовірними причинами толерантності до нітратів вважають активацію нітрогормональних факторів, збільшення внутрішньосудинного обсягу рідини, виснаження внутрішньоклітинних запасів сульфгідрильних кофакторів (цистеїну), необхідних для перетворення нітрогліцерину в NO або S-нітразоли. Останні експериментальні дані піддали сумніву вищезгадані "традиційні" концепції толерантності до органічних нітратів (порушення їх біотрансформації; виснаження запасів сульфгідрильних груп; десенситизація гуанілатциклази; підвищення активності циклічної ГМФ). Згідно з новітніми уявленнями в ролі тригерного чинника нітратної толерантності розглядається нейрогуморальна активація, і, насамперед, індукована прийомом нітратів гіперпродукція ангіотензину II (T.Munzel, 1997). З одного боку, ангіотензин II стимулює продукцію ендотелієм та гладенько-м'язовими клітинами судинної стінки супероксидного аніону, який перешкоджає утворенню NO і пригнічує активність гуанілатциклази. З іншого боку, ангіотензин II через збільшення синтезу ендотеліну стимулює протейнінказу C, що врешті підвищує чутливість судинної стінки до нейrogормонів з вазоконстрикторною дією (той же ангіотензин II, норадреналін, серотонін).

Часткова або повна толерантність практично фатально розвивається при безперервному введенні нітратів в організм на протязі досить тривалого часу (наприклад, при багаторазовому прийомі пролонгованих форм, використанні препаратів, які мають дуже високу тривалість дії). Відомо, що тривале застосування ізосорбід динітрату (6-12 тижнів)

може приводити до повної толерантності в 26% випадків, до часткової — в 32%. Тільки у 42% хворих в цей термін лікування зберігався стабільний ефект препарату. За нашими даними, регулярний прийом ізосорбіддинітрату впродовж 12 тижнів спричинив розвиток повної толерантності до його антиангінальної дії, верифікованої тестом з відміною/відновленням прийому препарату у 39% випадків. Вважається також доведеним, що толерантність до нітратів розвивається у хворих, які отримують внутрішньовенну інфузію цих препаратів, як правило, тривало, безперервно та у високих дозах. Звичайно, це зустрічається у хворих з інфарктом міокарду та нестабільною стенокардією. Розвиток толерантності можливий і у хворих із стабільною стенокардією, яким нітрати призначають у високих дозах безперервно (особливо у формі мас-тил та пластирів). В останньому випадку може формуватися навіть явище перехресної толерантності. Наприклад, після одноразового застосування трансдермального препарату "Нітродерм" протягом 24 год. наступне призначення сублінгвального нітрогліцерину для досягнення антиангінального ефекту передбачає збільшення дози. При регулярному лікуванні нітратами перед лікарем постає необхідність не тільки визначати ефективну дозу та схему застосування, але й здійснювати постійний контроль за підтримкою ефекту. В разі розвитку толерантності до нітратів, а особливо при перехресній толерантності до таблеток нітрогліцерину для купіювання нападів стенокардії, необхідно своєчасно вжити заходів для усунення толерантності до нітратів або призначити препарат з іншої групи антиангінальних засобів.

Останнім часом був отриманий ряд експериментальних даних, які свідчать про можливість попередження толерантності до нітратів за допомогою інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів до ангіотензину II, а також препара-

тів з антиоксидантною дією (вітаміни С та Е, гідралазин). Клінічні дослідження ефективності цих новітніх підходів поодинокі та суперечливі за результатами (J.Parker, 1997).

Так чи інакше, але у клінічних умовах найкращим способом для запобігання толерантності лишається застосування нітратів з перервами з метою досягнення піку їх дії в період найбільшої фізичної та емоційної активності хворого за умов уникання призначення препаратів у вечірній та нічний час. Останнім часом було доведено, що значне зниження концен-

трації нітратів у крові на протязі 12 год. достатнє для того, щоб відновилась чутливість специфічних до нітратів рецепторів. Тобто, щоб уникнути звикання, рекомендується щодобово забезпечувати вільний від нітратів період тривалістю 10-12 год. (наприклад, накладати пластир тільки на цей строк або використовувати лікарські форми цих препаратів середньої тривалості дії в першій половині доби). Корисним може бути тимчасова заміна препарату нітрату молсидоміном (корватом), який впливає на інші рецептори.

Розвиток толерантності до нітратів при їх тривалому призначенні є дуже актуальною проблемою, тому що він має пряме відношення до ефективності профілактичних заходів, впливу на прогноз життя хворих. Про можливість виникнення цього явища слід думати при виборі лікарських форм нітратів з різною тривалістю ефектів. Тому постійна увага та контроль за ефективністю і безпекою антиангінальних ліків, нітратів зокрема, при їх тривалому застосуванні є обов'язковою умовою при проведенні фармакопрофілактичних заходів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лутай М.И., Воронков Л.Г. Стабильная и вазоспастическая стенокардия: механизмы, лечение, прогноз. — К., 1995. — 176 с.
2. Метелица В.И., Оганов Р.Г. Профилактическая фармакология в кардиологии. — М.: Медицина, 1988. — 384 с.
3. De Mats H., Glasser S.P. //J. Amer. Coll. Cardiol. — 1989. — Vol. 13. — P. 786-795.
4. Munzel N., Glead A., Kurz S. et al. //Pract. Nat. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 92. — P. 244-248.
5. Parker J.D. New Insights into Nitrate Tolerance: Abstr. of Symp. — Prague, September 22, 1997. — P. 4.
6. Silver P.J., Pagani E.D., de Garavilla L. // Eur. J. Pharmacol. — 1991. — Vol. 199. — P. 141-142.

Адреса для листування: 252151, м. Київ,
вул. Народного ополчення, 5. Тел. 271-75-55.
Український НДІ кардіології ім. М.Д.Стражеска,
Центр побічної дії ліків Державного науково-
експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Надійшла до редакції 01.12.1997 р.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату “Орфірил” (вальпроат натрію) виробництва компанії “Desitin Arzneimittel GmbH” (Німеччина)

У хворого 19 років з епілепсією та затримкою розумового розвитку в результаті прийому орфірилу (вальпроату натрію) в дозі 2160 мг на добу була виявлена тромбоцитопенія. Так як пацієнт у цей же час хворів на хронічний бронхіт і одержував унацит (ампіцилін+сульбактан), гепарин та еуфілін, не виключено, що причиною тромбоцитопенії були саме ці лікарські засоби.

Застосування орфірилу в дозі 600 мг на добу для усунення алкогольного делірію у хворої 70 років призвело до суттєвого зниження рівня печінкових ферментів, хоча до цього він був у межах норми. Незважаючи на те, що до і після призначення орфірилу хвора приймала діазепам, лише після відміни першого з них ці прояви зникли.

Інформація надійшла від компанії “Desitin Arzneimittel GmbH” (Німеччина).

НОВЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ “ТЕКОМ”

Ю.И.Фещенко, В.К.Гаврисюк, А.И.Ячник, Н.А.Морозова, С.И.Лещенко, Я.А.Дзюблик

Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г.Яновского АМН Украины

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты; теком; дислипопроотеидемии; гиперкоагуляция крови; воспалительные и аутоиммунные заболевания

Разработан новый лекарственный препарат “Теком”, основу которого (45%) составляют ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты. Препарат производится АО “Киевский витаминный завод” в виде желатиновых капсул по 0,5 г субстанции. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено гиполлипидемическое действие препарата, механизм которого связан с активацией синтеза, увеличением секреции желчных кислот, выведением холестерина с желчью. Теком обладает антиагрегантными и противовоспалительными свойствами, что объясняется его конкурентными взаимоотношениями с арахидоновой кислотой: применение препарата сопровождается уменьшением продукции метаболитов арахидоновой кислоты — индукторов воспаления и агрегации тромбоцитов. Установлено наличие у текома иммуномодулирующего свойства (стимуляция Т-клеточного и макрофагального звеньев иммунитета), механизм которого требует дальнейшего изучения.

Интерес к ω -3 полиненасыщенным жирным кислотам (ПНЖК) резко возрос на рубеже 70-80-х годов, когда в результате эпидемиологических исследований, проведенных датскими учеными [7], было установлено, что крайне низкий уровень сердечно-сосудистых заболеваний, тромбозов и тромбоэмболий у эскимосов Гренландии связан с потреблением большого количества морских жиров с высоким содержанием эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот (ЭПК и ДГК). Первоначальные данные были подтверждены результатами исследований, проведенных в прибрежных районах Японии, Канады, Норвегии и ряда других стран [9].

С этого периода за рубежом активно проводятся исследования по разработке препаратов на основе рыбьего жира (МахЕРА — Франция, Нью-Лайф — США, Эйконол — Россия и др.). Концентрация ω -3 ПНЖК в указанных препаратах не превышает 30%.

По оригинальной технологии нами получен лекарственный пре-

парат “Теком”, который по количественному и качественному составу выгодно отличается от зарубежных аналогов. Во-первых, теком содержит не менее 43% ω -3 ПНЖК, во-вторых, препарат включает меньшее количество насыщенных жирных кислот и ПНЖК семейства ω -6, являющихся потенциальными конкурентами ЭПК и ДГК в развитии их фармакодинамического эффекта.

Материалы и методы

Теком производится АО “Киевский витаминный завод” в виде желатиновых капсул по 0,5 г субстанции. В качестве антиоксиданта в каждой капсуле содержится от 0,25 до 0,5% токоферола.

Результаты и их обсуждение

Гиполлипидемическое действие текома было изучено в экспериментальной модели атерогенной дислипидемии. Методика скормливания кроликам холестерина на протяжении 2 месяцев (по 0,25 г на 1 кг массы) позволила получить изменения содер-

жания в крови холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, характерные для атеросклероза. В частности наблюдалось резкое увеличение содержания в сыворотке крови холестерина и липопротеидов низкой плотности, уменьшение процентного отношения холестерина, связанного с липопротеидами высокой плотности, к его общему уровню. Наряду с этим отмечалось резкое увеличение индекса атерогенности и показателя соотношения липопротеидов низкой и высокой плотности.

Через 4 недели после окончания кормления животных холестерином наблюдалась регрессия указанных выше изменений, однако гиперхолестеринемия и дислипидемия сохранялись еще на высоком уровне.

Применение препарата “Теком” в период экспериментального моделирования дислипидемии способствовало уменьшению степени ее выраженности. Применение текома в течение 4 недель после моделирования дислипидемии обусловило значительное снижение уровня холестерина в сыворотке крови, более быстрые темпы регрессии изменений содержания липопротеидов [5, 6].

В експерименте установлена активация синтеза и увеличение секреции желчных кислот, выведение холестерина с желчью, что может быть одним из механизмов антиатерогенного действия препарата.

Результаты клинических исследований, проведенных у 150 больных с атерогенной дислипидемией (Украинский НИИ кардиологии им. Н.Д.Стражеско МЗ Украины, Украинский НИИ терапии АМН Украины, Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г.Яновского АМН Украины), явились подтверждением экспериментальных данных и свидетельствовали о гиполипидемическом действии препарата.

Проведенные нами исследования показали, что теком в экспериментальной модели воспалительного процесса в легких и в клинических условиях оказывает выраженное гипокоагуляционное, антиагрегатное и противовоспалительное действие [5]. Вместе с тем, механизмы указанного эффекта до конца не выяснены.

Данные литературы [8, 10] свидетельствуют о том, что фармакодинамика препаратов, содержащих ω -3 ПНЖК, в основном связана с их влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты (АК). ω -3 ПНЖК являются конкурентными антагонистами АК — основного субстрата синтеза простагландинов (ПГ), тромбоксанов (Тх) и лейкотриенов (ЛТ) в организме — в составе фосфолипидов клеточных мембран [10]. Конкуренция между АК и ω -3 ПНЖК на циклооксигеназно-липооксигеназном уровне проявляется модификацией спектра ПГ, Тх, ЛТ:

- уменьшается продукция метаболитов ПГЕ₂;

- снижается уровень ТхА₂, мощного вазоконстриктора и активатора агрегации тромбоцитов;

- уменьшается образование ЛТВ₄, индуктора воспаления, хемотаксиса и адгезии лейкоцитов;

- повышается концентрация в плазме ТхА₃, слабого вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов;

- увеличивается содержание простаглицлина I₃ (ПГI₃), что при

отсутствии снижения простаглицлина I₂ (ПГI₂) приводит к увеличению концентрации общего простаглицлина; ПГI₃ и ПГI₂ являются активными вазодилататорами и подавляют агрегацию тромбоцитов;

- повышается уровень содержания ЛТВ₄, слабого провоспалительного агента и фактора хемотаксиса [8, 9].

С целью подтверждения наличия указанных свойств ω -3 ПНЖК у текома нами было проведено изучение динамики содержания 6-кето-ПГF₁ α (метаболит ПГI₂), ТхB₂ (метаболит ТхА₂) и сульфидолеякотриенов (ЛТС₄/Д₄/Е₄) под воздействием препарата в пробах *in vitro* и в клинических условиях. В пробах *in vitro* было установлено, что теком обуславливает угнетение липооксигеназного пути превращения АК с уменьшением продукции ЛТ 4 серии и активацию циклооксигеназного пути с изменением баланса простаглицлин-тромбоксановой системы в сторону преобладания простаглицлина [2]. Вместе с тем пробы *in vitro* по нашей методике позволили оценить лишь непосредственное влияние ω -3 ПНЖК на метаболизм АК, что обусловило необходимость продолжения исследований в клинических условиях.

В результате исследований было установлено, что в период до лечения текомом у больных наблюдалась активация как циклооксигеназного пути превращения АК (увеличение содержания 6-кето-ПГF₁ α , ТхB₂), так и липооксигеназного метаболизма (увеличение концентрации сульфидолеякотриенов) [1]. С учетом данных литературы [4] можно сделать вывод, что увеличение продукции простаглицлина может быть обусловлено влиянием гипоксического фактора. После лечения текомом (по 4,0 г в сутки в течение 4 недель) наблюдалось уменьшение активности обоих звеньев метаболизма АК (преимущественно липооксигеназного). С наибольшей вероятностью это обусловлено не только прямым воздействием ЭПК и ДГК на ферменты пре-

вращения АК, но и уменьшением ее общего содержания в фосфолипидах клеточных мембран при длительном применении ω -3 ПНЖК, поскольку при поступлении в организм ЭПК и ДГК частично замещают АК в мембранах тромбоцитов, эритроцитов, нейтрофилов, моноцитов, гепатоцитов и других клеток [10].

С целью подтверждения этих данных нами было проведено изучение содержания АК, ЭПК, ДГК в плазме крови и эритроцитах в процессе лечения текомом. В результате исследований было установлено, что параллельно увеличению концентрации ЭПК и ДГК в плазме и эритроцитах в процессе лечения текомом наблюдается достоверное уменьшение содержания АК [3].

Суммируя полученные данные, можно заключить, что препарат "Теком" за счет содержания в нем ω -3 ПНЖК является конкурентным антагонистом АК. При поступлении в организм ЭПК и ДГК частично замещают АК в фосфолипидной оболочке клеточных мембран, что обуславливает уменьшение депо АК в организме и, как следствие, концентрации в крови свободной АК. В связи с этим уменьшаются потенциальные возможности синтеза продуктов ее циклооксигеназного и липооксигеназного превращения. В результате уменьшается содержание ЛТ 4 серии (индукторы воспаления) и ТхА₂ (индуктор агрегации тромбоцитов). Уменьшение концентрации ПГI₂ (ингибитора агрегации тромбоцитов) не оказывает негативного действия на тромбагрегацию, что с наибольшей вероятностью связано с параллельным увеличением содержания продукта ЭПК-ПГI₃, обладающего выраженным антиагрегатным свойством. Кроме того, ω -3 ПНЖК оказывают непосредственное ингибирующее действие на липооксигеназный путь превращения АК с уменьшением продукции ЛТ 4 серии.

Результаты проведенных исследований в значительной мере объясняют антиагрегатные и противовоспалительные свойства текома.

В экспериментальной модели воспалительного процесса в легких у больных туберкулезом и неспецифическими заболеваниями легких нами было установлено наличие у текома иммуномодулирующих свойств, которые проявляются преимущественно стимуляцией Т-клеточного и макрофагального звеньев иммунитета [5]. Полученные результаты согласуются с данными литературы

об изучении биологической роли ω -3 ПНЖК [9], однако механизмы указанного действия текома требуют дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

В настоящее время накоплен значительный опыт эффективно-го применения текома у больных атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, хроническими воспалительными заболеваниями легких, болезнями, сопряженными с

синдромом гиперкоагуляции крови. С учетом опыта применения зарубежных аналогов направление дальнейших исследований будет состоять в изучении эффективности использования текома в лечении больных аутоиммунными заболеваниями, псориазом, простагландинзависимыми опухолями — раком молочной железы и толстого кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврисюк В.К., Ячник А.И., Лещенко С.И. //Укр. пульмонолог. журн. — 1998. — № 4. — С. 35-36.
2. Лещенко С.И., Дзюблик Я.А., Морозова Н.А. //Укр. пульмонолог. журн. — 1998. — № 3. — С. 31-33.
3. Лещенко С.И. //Укр. пульмонолог. журн. — 1999. — № 1. — С. 51-53.
4. Марков Х.М. //Пат.физиол. и экспер. терапия. — 1987. — № 6. — С. 6-13.
5. Омега-3 ПНЖК. Новый лекарственный препарат "Теком" / Под ред. Ю.И.Фещенко и В.К.Гаврисюка. — К., 1996. — 124 с.
6. Фещенко Ю.И., Гаврисюк В.К., Коржов В.И. //Журн. АМН України. — 1997. — Т. 3, № 1. — С. 155-165.
7. Dyerberg J., Bang H.O., Strofferson E. //Lancet. — 1984. — Vol. 2. — P. 117-119.
8. Lewis R., Lee T., Austen K. Effect of omega-3 fatty acids on the generation of products of 5-lipoxygenase pathway // Health effects of polyunsaturated fatty acids in seafoods / Simopoulos A., Kifer R., Martin R., eds. — Orlando, Fl: Academic press, 1986. — P. 227-238.
9. Simopoulos A. //Amer.J.Clin.Nutr. — 1991. — Vol. 54. — P. 438-463.
10. Weber P., Fisher S., von Schacky C. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids and eicosanoids formation in man // Health effects of polyunsaturated fatty acids in seafoods / Simopoulos F., Kifer R., Martin R., eds.-Orlando, Fl: Academic press. — 1986. — P. 227-238.

Адрес для переписки: 252110, г. Киев,
спуск Протасов Яр, 7.
Тел. (044) 277-04-02. Факс (044) 277-21-18.
Институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф.Г.Яновского АМН Украины

Поступила в редакцию 10.05.1999 г.

ДОСВІД КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО ВІТЧИЗНЯНОГО ПРЕПАРАТУ “ЕКОНАЗОЛ-ЛХ” У ГІНЕКОЛОГІЇ

*О.В.Грищенко, Н.В.Бездітко**

Харківська медична академія післядипломної освіти
Українська фармацевтична академія*

Ключові слова: свічки; кандидози; вагінози; антимікробні засоби

Узагальнений матеріал з клінічного вивчення нового вітчизняного антимікозного препарату “Еконазол-ЛХ” (свічки вагінальні), виробництва АТ “Лікхім-Харків” у 50 хворих із кандидозним вульвовагінітом. Переконало показано, що препарат “Еконазол-ЛХ” має виражену антимікозну дію, добре переноситься хворими. Клінічна ефективність препарату при триденній монотерапії склала 63,4%. За клінічною ефективністю і переносимістю вітчизняний препарат можна порівняти із закордонним аналогом “Гіно-певарилом”, але він істотно дешевший за останній. Результати досліджень дозволяють рекомендувати препарат “Еконазол-ЛХ” до широкого застосування в гінекології.

Дані вітчизняних і закордонних авторів свідчать про те, що близько 1/5 населення світу страждає на те чи інше грибкове захворювання. Основна частина їх припадає на хворих із дерматомікозами, але в останні роки спостерігається значний ріст генітальних мікозів, у першу чергу, кандидозу. Його частота за даними різних авторів коливається в межах від 3 до 10% жінок репродуктивного віку [1, 3]. У зв'язку з цим питання лікування хворих на кандидомікози і відомості про ефективність лікарських препаратів набувають особливої актуальності.

З огляду на те, що більшість існуючих ліків, які ефективно пригнічують грибкову флору, мають ряд побічних ефектів, при легкому і середньотяжкому перебігу мікозних вагінітів віддають перевагу використанню антимікозних засобів у лікарських формах для місцевого застосування (вагінальні свічки, кульки, креми).

За останні роки з'явився ряд нових оригінальних антимікотичних засобів, серед яких вагоме місце належить еконазолу нітрату. Його виражений фунгіцидний ефект обумовлений зміною проникності клітинних мембран збудника. Попадаючи всередину клітини, препарат блокує реплікацію РНК і синтез білків, гальмує також ліпідний метаболізм клітин гриба. Відбувається розпад комплексу Гольджі і руйнування мітохондріальних структур [3, 4, 5]. Існують препарати еконазолу у вигляді крему, аерозолу, вагінальних супозиторіїв. Застосування препарату “Гіно-певарил” (Янссен-Силаг, Швейцарія), діючою речовиною якого є еконазолу нітрат, показало його високу ефективність в акушерстві і гінекології — від 84 до 93% за даними різних авторів [3, 7, 8].

На жаль, антимікотичні препарати на основі еконазолу нітрату, що використовуються в гінекології, закордонного виробництва. Їхня висока ціна істотно об-

межує контингент хворих, для яких ці препарати реально доступні [5, 6].

Розробка і впровадження в клінічну практику високоефективних і в той же час доступних для широких прошарків населення препаратів є дуже актуальною.

Метою даної роботи було порівняльне клінічне вивчення нового вітчизняного препарату “Еконазол-ЛХ” виробництва АТЗТ “Лікхім-Харків” і його закордонного аналога препарату “Гіно-певарил”, виробництва фірми “Янссен-Силаг” (Швейцарія) — одного з високоефективних антимікозних засобів, що добре зарекомендували себе в гінекології.

Клінічні випробування препарату “Еконазол-ЛХ” були проведені у вигляді відкритого дослідження [2] на кафедрі перинаталогії і гінекології Харківського інституту удосконалення лікарів і включали обстеження і лікування 50 жінок репродуктивного віку (від 20 до 63 років), хворих на кандидозний вульвовагініт. Всі хворі були розподілені на 2 клінічні групи: першу (основну) групу склали 30 пацієнток, що одержували в якості монотерапії препарат “Еконазол-ЛХ”, у другій групі були 20 жінок, яким призначали препарат порівняння “Гіно-певарил”. Обидві

О.В.Грищенко — доктор мед. наук, професор, завідувачка кафедри перинаталогії і гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти

Н.В.Бездітко — кандидат мед. наук, доцент кафедри клінічної фармації Української фармацевтичної академії (м. Харків)

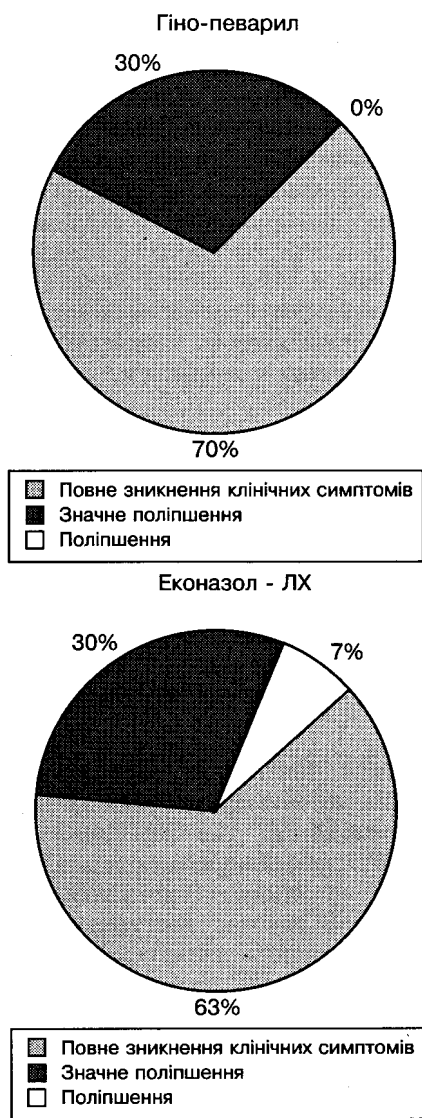


Рис. 1. Клінічна ефективність препаратів "Еконазол-ЛХ" та "Гіно-певарил"

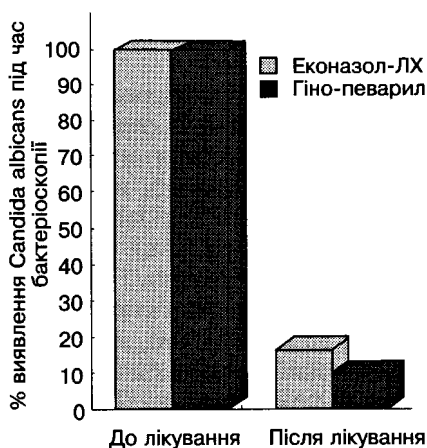


Рис. 2. Бактеріологічна ефективність препаратів "Еконазол-ЛХ" та "Гіно-певарил"

групи були практично рівнозначні за віком і характером патології.

Ураження слизової оболонки піхви виникло після прийому антибактеріальних препаратів, призначених для лікування бронхолегеневих захворювань, у 3 жінок першої групи, і в 1 пацієнтки другої групи, після загострення і курсу лікування аднекситу відповідно у 8 і 4 жінок. У 6 пацієнток першої групи і у 3 другої мали місце гормональні порушення у вигляді пізнього настання менархе, генітального інфантилізму, порушень менструального циклу. 5 жінок з основної і 4 жінки з групи порівняння для запобігання небажаної вагітності протягом тривалого часу використовували гормональну контрацепцію.

При обстеженні пацієнток було встановлено, що основними скаргами були сверблячка зовнішніх статевих органів різноманітної інтенсивності, яка посилювалась після менструації, при ходінні, у вечірній час. У деяких жінок вона поєднувалась з підвищенням кількості виділень із статевих шляхів. Подразнення слизової піхви в ряді випадків значно порушувало сексуальне життя обстежених жінок, приводячи до диспансеризації внаслідок вираженого болю при коїтусі. У той же час у 26,7% основної і у 15% групи порівняння у хворих були відсутні будь-які клінічні прояви ураження, а наявність інфікування була виявлена при проведенні диспансеризації.

При об'єктивному обстеженні хворих обох груп привертала увагу гіперемія, а іноді й розчісування зовнішніх статевих органів. У результаті огляду в дзеркалах було встановлено, що слизова піхви була гіперемована різною мірою, іноді спостерігалися сірувато-білі нальоти. При видаленні нальотів під ними залишалася гіперемована, місцями кровоточива поверхня. Виділення мали вигляд зсілого молока або були рідкими, іноді — пінистими при поєднанні кандидозного ураження з іншими інфекціями статевих тракту. Такі хворі до дослідження не залучалися.

Досліджуваний препарат "Еконазол-ЛХ" виробництва АТЗТ "Лік-Хім-Харків" призначався 1 раз на добу на ніч протягом 3 днів. Вагінальні свічки вводилися в піхву після гігієнічних заходів і спринцювань настоєм ромашки або розчином натрію тетраборату, натрію гідрокарбонату. Хворим групи порівняння призначався препарат "Гіно-певарил" у такому ж режимі.

До і після лікування хворих обстежили не тільки клінічно, а і бактеріоскопічно, а якщо було необхідно, то й бактеріологічно.

Про клінічну ефективність препарату "Еконазол-ЛХ" судили за динамікою виразності клінічних симптомів, даних гінекологічного огляду, а також на підставі дослідження бактеріоскопічного дослідження виділень і бакпосівів.

Призначення досліджуваного препарату "Еконазол-ЛХ" і препарату порівняння "Гіно-певарил" у вигляді вагінальних свічок давало позитивну клінічну динаміку вже через 1-2 дні. Динаміка клінічних симптомів вагініту на фоні 3-денної місцевої терапії препаратом "Еконазол-ЛХ" і препаратом порівняння подана на рис. 1.

Про протигрибкову ефективність препарату "Еконазол-ЛХ" і препарату порівняння судили на підставі динаміки результатів бактеріоскопії мазка і бактеріологічного посіву. Так як відомо, що еконазолу нітрат — діюча речовина препарату "Еконазол-ЛХ" — ефективний проти грибків і практично не ефективний у відношенні бактерій, у досліджувану групу відбиралися тільки хворі з мікочною етіологією вагініту за даними вихідної бактеріоскопії. Хворі, в яких етіологічним фактором були стафіло- або стрептококи, у дослідження не включалися. Динаміка результатів бактеріоскопії (підтверджена при посіві мазка) подана на рис. 2. У контрольному мазку *Candida albicans* висівалися у 25 хворих першої групи та у 9 хворих другої групи.

Переносимість препарату оцінювалась на підставі суб'єктивних відчуттів, що встановлювало-

ся при контакті з хворими. Враховувалися також дані загальногинекологічного огляду і динаміка зміни лабораторних показників у процесі лікування. Будь-які небажані побічні явища і ознаки непереносимості під час досліджен-

ня ні в першій, ні в другій групі хворих не спостерігались.

Таким чином, отримані результати переконливо свідчать про те, що за антимікозною активністю, клінічною ефективністю і переносимістю вітчизняний препа-

рат "Еконазол-ЛХ" відповідає закордонному аналогу "Тіно-певарил". Від останнього він вигідно відрізняється за ціною, що робить "Еконазол-ЛХ" доступним для широкого контингенту хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бороян А.Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов. Практическое руководство для врачей. — М.: Мединформ, 1997. — 224 с.
2. Вікторов О.П. // Ліки. — 1994. — №5-6. — С.4-7.
3. Опыт клинического применения экалина (эконазола нитрата). Сборник клинических отчетов. — Радовиш: Яка, 1992. — 32 с.
4. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М.: АстраФармСервис, 1997. — 1168 с. Под ред В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион Лтд., 1998. — 1038 с.
6. Фомичева Н.С. Анализ импорта медпрепаратов в Украину // "Проблемы реформирования системы здравоохранения Украины": Матер. IV междунар. конф. — Ялта, 1997. — С. 12-19.
7. Odds F.C. Candida and candidosis. — Baltimore, Univ. Park Press, 1989. — 232 p.
8. Schuter J. et al. Preclinical characteristics of allylamines. — Ellis Horwood, 1988. — 470 p.

Адреса для листування: 310002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 45-00-86.
Українська фармацевтична академія

Надійшла до редакції 28.05.1999 р.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату "Діазепам" виробництва компанії "Desitin Arzneimittel GmbH" (Німеччина)
Дівчинці 1 року з важко перебігаючою вірусною інфекцією і температурою 43,3° на фоні парацетамолу для усунення судом, пов'язаних з пропасницею, був призначений діазепам ректально в однократній дозі 8 мг. Це призвело до раптової зупинки дихання, яке після відповідних реанімаційних заходів вдалося відновити.

Інформація надійшла від компанії "Desitin Arzneimittel GmbH" (Німеччина).

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ “ПОСТЕРИЗАН” І “ПОСТЕРИЗАН ФОРТЕ” У ЛІКУВАННІ ГЕМОРОЮ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ

Ю.С.Лозинський

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: геморої; постеризан; постеризан форте; клінічна ефективність

Використання ліпополісахаридів, виділених з кишкової палички і позбавлених токсичних властивостей, для лікування захворювань анального каналу є патогенетично обумовленим. Підкреслений добрий клінічний ефект препаратів “Постеризан” і “Постеризан форте” при лікуванні гострого і хронічного геморою, анального свербіння та післяопераційних ран, у тому числі при хворобі Крона. Доведено, що препарати не дають побічних ефектів, діють локально. Два різних варіанти і форми препарату дають можливість спеціалісту використовувати їх у різних клінічних ситуаціях.

Геморої — одне з найбільш розповсюджених захворювань людини. Це захворювання зустрічається більше ніж у 10% дорослого населення, а його питома вага серед патологій прямої кишки складає близько 40%.

У роботах ряду авторів доведено, що гемороїдальний вузол — це гіперпластично видозмінена кавернозна тканина прямої кишки, виникнення якої обумовлене посиленням притоком артеріальної крові у кавернозні тільця по артеріолах і утрудненням її відтоком по венулах [1, 3].

Геморої перебігає у двох формах: хронічній і гострій. Діагноз встановлюється при пальцевому огляді та ендоскопічному дослідженні прямої кишки. Геморої слід відрізняти від гострого парaproктиту і пухлин прямої кишки. Необхідно пам'ятати про можливість виникнення вторинного геморою при цирозі печінки та захворюваннях серцево-судинної системи, що порушують венозний відтік крові [5, 6].

Лікування геморою, в основному, повинно бути консервативним. Лише 20% хворих потребують операції. Абсолютними показниками до операції є: часті кровотечі, що призводять до ане-

мії; випадіння внутрішніх гемороїдальних вузлів II-III ст.; геморої, ускладнені хронічною тріщиною або парaproктитом [2, 4].

Постеризан є новим оригінальним протизапальним засобом у лікуванні проктологічних захворювань і виготовляється у вигляді свічок та мазі. Препарат містить екстракт і компоненти оболонки різних типів кишкової палички, стійких до дії антибактеріальних засобів. Постеризан форте — це двокомпонентна суміш постеризану і гідрокортизону (вільний спирт).

Матеріали та методи

Протягом 1996-1997 рр. у нашій клініці (стаціонарно та амбулаторно) проходили лікування 42 хворих на геморої, яким призначали препарат “Постеризан”, з них чоловіків було 22, жінок — 20 осіб. Вік пацієнтів складав 26-58 років. Хронічний геморої лікували у 18 пацієнтів, гострий геморої — у 24, в тому числі — у 8 з хворобою Крона.

Мазь і свічки “Постеризан” використовували для лікування хворих з хронічним гемороєм і післяопераційних хворих, що оперувалися з приводу геморою та його ускладнень. Для лікування

неоперованих хворих мазь і свічки застосовували 2 рази на день (вранці і ввечері). Оперованим хворим протягом 5 днів мазь і свічки вводилися 1 раз на день під час перев'язки. З появою регулярного випорожнення — 2 рази на день (вранці і ввечері).

Мазь і свічки “Постеризан форте” використовували для лікування 24 хворих з гострим гемороєм (з них 6 — I-ого ступеня, 12 — II-ого ступеня, 6 — III-ого ступеня). Комбінована терапія була доповнена використанням ванночок з перманганатом калію 3 рази на день і компресів з 50%-ним розчином спирту. Контролем служили 8 хворих з гострим гемороєм, для лікування яких застосовували ванночки і компреси зі спирту та мазі Вишневського і свічки з анальгіном (табл.).

Результати та їх обговорення

У 18 хворих з хронічним гемороєм після двотижневого курсу лікування відмічався клінічний ефект, який полягав у зменшенні кровотечі, свербіння, дискомфорту в області заднього проходу. Всі вони відмовилися від оперативного лікування. Клінічний ефект (зменшення болю, набряку, свербіння і слизистих виділень із заднього проходу) у групі хворих, які застосовували постеризан форте, на-

Застосування препаратів "Постеризан" і "Постеризан форте" для лікування хворих на геморої

Таблиця

Форма геморою	Кількість пацієнтів	
	оперовані	не оперовані
Гостра	6*	18*
Хронічна	-	18**

*Пацієнти, що приймали препарат "Постеризан форте".

**Пацієнти, що приймали препарат "Постеризан".

ступав вже на третій день з початку лікування. Через 10-12 днів з початку лікування хворі вже були працездатними. В контрольній групі такий клінічний ефект спостерігався на 15-17 день лікування. Всім хворим контрольної групи в "холодний період" було виконане радикальне оперативне втручання. Шестеро хворих з гострим гемороєм, що лікувалися препаратом "Постеризан форте", були прооперовані у зв'язку з наявністю тріщини і підшкірної нориці внаслідок хвороби Крона.

У післяопераційному періоді хворі, що отримували постеризан, не скаржилися на дизуричні явища, не потребували парентерального введення анальгетиків, рани гоїлися без ускладнень. Більшість пацієнтів на 10-й день була виписана для амбулаторного лікування. У віддаленому післяопераційному періоді в 2-х пацієнтів була виявлена тенденція до утворення стриктури, яка лікувалася бужуванням і була викликана, очевидно, погіршеннями оперативної

техніки. У жодному випадку застосування препаратів "Постеризан" і "Постеризан форте" ми не спостерігали побічних ефектів.

Усі хворі були оглянуті через місяць після проведених курсів лікування. Жоден з них не потребував додаткових втручань і маніпуляцій.

Відомо, що більшість захворювань анального каналу і периаанальної ділянки пов'язана з патогенною дією кишкової мікрофлори, особливо кишкової палички. Запальна реакція реалізується через вплив мікроорганізмів та їх токсинів на рецепторний апарат місцевих імункомпетентних клітин. Результатом цього впливу є хемотаксис і виділення біологічно активних пептидів, які викликають виражену судинну реакцію з порушенням проникності капілярів, місцевим набряком, накопиченням гістаміну та інших біологічних амінів, що викликають ушкодження тканин. Оскільки багато типів кишкової палички малочутливі до антибіотиків, у пос-

теризані був використаний інший оригінальний механізм захисту тканин. Ліпосахариди, виділені з кишкових паличок, але позбавлені токсичного впливу, зберігають достатню активність, викликаючи утворення захисних антитіл у ділянках безпосередньої дії. На відміну від інших препаратів, які використовуються в проктологічній практиці, постеризан є патогенетичним засобом лікування. Гідрокортизон, який входить до складу постеризану форте, забезпечує швидкий антиалергійний протизапальний ефект за рахунок впливу на всі ланки запального каскаду і усунення судинних реакцій. Гідрокортизон у вигляді вільного спирту проявляє місцеву протизапальну дію і не чинить системного стероїдного ефекту. Два різних варіанти препарату дозволяють спеціалісту використовувати їх у різних клінічних ситуаціях.

ВИСНОВКИ

1. Свічки і мазь "Постеризан" та "Постеризан форте" є новим патогенетичним засобом лікування захворювань анального каналу, зокрема геморою.

2. Препарат "Постеризан форте" доцільно використовувати для лікування гострого геморою і периаанальних змін при хворобі Крона.

3. Мазь і свічки "Постеризан" ефективні для лікування хронічного геморою. Їх доцільно застосовувати в післяопераційному періоді.

ЛІТЕРАТУРА

1. Колопроктология и тазовое дно / Под ред. Р.Генри, М.Свош. — М.: Медицина, 1988. — 430 с.
2. Масляк В.М., Павловський М.П., Лозинський Ю.С., Варивода І.М. Практична колопроктологія. — Львів: Світ, 1993. — 144 с.
3. Мельман Е.П., Дацун И.Г. Функциональная морфология прямой кишки и структурные основы патогенеза геморроя. — М.: Медицина, 1986. — 176 с.
4. Ривкин В.Л., Дульцев Ю.В., Капуллер Л.Л. Геморрой и другие заболевания заднепроходного канала. — М.: Медицина, 1994. — 240 с.
5. Федоров В.Д., Дульцев Ю.В., Рывкин В.Л. и др. Проктология. — М.: Медицина, 1984. — 380 с.
6. Lyapunov M.O., Lozinsky Yu.S., Khavunko I.V. et al. New trends in diagnosis and treatment of liver and Colonic disease. Falk Symposium. — October 25, Lviv (Ukraine), 1997. — P. 240.

Адреса для листування: 290010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. Тел. (0322) 79-62-80.
Львівський державний медичний університет

Надійшла до редакції 20.02.1999 р.

ЕФЕКТИВНІСТЬ КАВІНТОНУ В ЛІКУВАННІ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ПОРУШЕНЬ У ОСІБ, ЩО ЗАЗНАЛИ РАДІАЦІЙНОГО ВПЛИВУ В РЕЗУЛЬТАТІ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ

П.В.Волошин, Т.С.Мищенко, Г.В.Зайченко, Т.В.Криженко, Т.П.Бойко, І.Т.Слюсаренко*

Український науково-дослідний інститут клінічної та експериментальної неврології і психіатрії
Українська фармацевтична академія*

Ключові слова: іонізуюче випромінювання; енцефалопатія; кавінтон; перекисне окислення

Наведені дані власних досліджень клініко-біохімічної ефективності і фармакологічного механізму дії кавінтону на підставі результатів обстеження 52 хворих на енцефалопатію, зумовлену іонізуючим випромінюванням. Проведені дослідження показали, що кавінтон крім вазоактивного ефекту проявляє антиагрегантну і антиоксидантну дію. Кавінтон може застосовуватись при лікуванні енцефалопатій, зумовлених іонізуючим випромінюванням.

У результаті аварії на ЧАЕС (1986 р.) велика кількість людей зазнала впливу іонізуючого випромінювання, в тому числі в малих дозах. Встановлено, що основними проявами патології нервової системи у цих осіб є цереброваскулярні порушення, які відрізняються великою розповсюдженістю і спричиняють високу захворюваність та інвалідизацію осіб даного профілю [1].

За останні роки всебічно і ґлибоко вивчений терапевтичний вплив кавінтону при лікуванні цереброваскулярних порушень гіпертонічного, атеросклеротичного генезу [2, 3].

Одним з недостатньо вивчених аспектів терапевтичної дії кавінтону є його застосування при лікуванні цереброваскулярних порушень у осіб, що зазнали впливу малих доз радіації в результаті аварії на Чорнобильській АЕС.

Особливо великий інтерес представляє вплив кавінтону на тромбоцитарну ланку гемостазу і по-

в'язаний з ним стан ендоперекисних сполук, глюкозаміну та інших біохімічних показників.

Зміни функціональної активності тромбоцитів були виявлені багатьма дослідниками при різноманітних формах цереброваскулярної патології [4, 5].

У доступній літературі вкрай недостатньо висвітлене питання вмісту N-ацетилглюкозаміну (ГА) в крові хворих до і після лікування кавінтоном.

Входячи до складу ліпопротеїнів високої і низької щільності, ГА бере участь в транспорті холестерину, фосфоліпідів, тригліцеридів. ГА поряд з іншими речовинами є основним вуглеводним компонентом, що входить до складу ліпопротеїнів високої щільності 2-го і 3-го типів. Як відомо, ліпопротеїни високої щільності є одним з основних антисклеротичних факторів, значення яких полягає в мобілізації холестерину з атером і його наступного транспортування в печінку, де він і

выводиться [6, 7]. Потенційна антиатеросклеротична активність ГА може бути пов'язана не тільки з тим, що даний аміноцукор входить до складу транспортних систем, що переносять холестерин з периферійних судин в печінку, але і з його високою метаболічною активністю [8].

З урахуванням вищевикладеного мета роботи полягала у вивченні динаміки тромбоцитарної активності і вмісту N-ацетилглюкозаміну в крові хворих під впливом застосування кавінтону при лікуванні цереброваскулярних порушень (ЦВП) у осіб, що зазнали радіаційного впливу в результаті аварії на ЧАЕС.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилося 52 хворих: з них 50 чоловіків, що приймали участь в ліквідації наслідків аварії, і 2 жінки, які мешкали в м. Прип'ять на момент аварії і після чого були евакуйовані. Дози опромінення були невеликими і складали від 0,3 до 38,5 бера. Більшість хворих (44) зазнали дії опромінення в найбільш важкі перші роки після аварії (1986-1987); 8 осіб — у 1988-1989 рр. Вік хворих складав 33-45 років. Середній вік — 40,4

П.В.Волошин — доктор мед. наук, професор, директор Українського НДІ клінічної та експериментальної неврології і психіатрії (м. Харків)

Г.В.Зайченко — кандидат мед. наук, докторант кафедри клінічної фармації Української фармацевтичної академії (м. Харків)

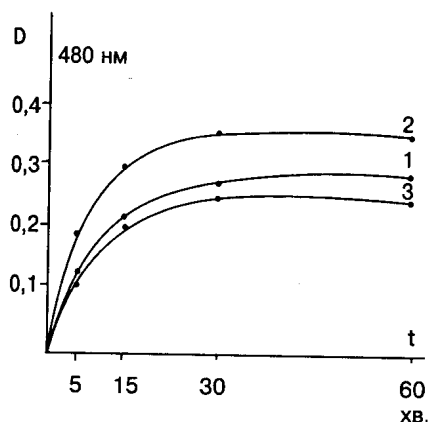


Рис. Швидкість простагландинсинтетазної реакції накопичення окисленої форми донора електронів — адреналіну: 1 — контрольна група; 2 — пацієнти до лікування; 3 — пацієнти після лікування. Умови: буфер тріс- HCl — 50 Ммоль, pH — 7,4; арахідонова кислота — $1 \cdot 10^{-4}$ Моль; твін-20 — 1%, 32°C ; білок — 0,5 г/л; солубілізовані мембрани тромбоцитів людини.

ний зв'язок між захворюванням і впливом іонізуючого випромінювання. Тривалість захворювання складала від 7 до 11 років (в залежності від часу перебування в районі ЧАЕС) і становила в середньому 9,3 років.

Для вирішення поставленого питання застосовувалися наступні клінічні та біохімічні методи дослідження.

При дослідженні агрегації тромбоцитів за основу був взятий метод спектрофотометричної реєстрації світлоперепустки, збагаченої тромбоцитами плазми в присутності індуктора агрегації АДФ. Визначалася активність простагландинсинтетази в солубілізованих мікросомах тромбоцитів, виділених диференціальним центрифугуванням. Крім цього, визначалося накопичення ендоперекисних сполук у крові за допомогою тіобарбітурового тесту.

Концентрацію N-ацетилглюкозаміну визначали спектрофотометрично після попередньої депротеїнізації сироватки крові з наступним кислотним гідролізом і вимірюванням оптичної щільності хромофору [6].

Статистична обробка даних була проведена за загальноприйнятими методами; вірогідність від-

мін оцінювалася за t -критерієм Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

При об'єктивному клінічному дослідженні основними клінічними синдромами були: лікворно-гіпертензійний — у 42 хворих (у частини з них з утрудненням венозного відтоку — лікворно-венозна дисциркуляція); вестибулярно-атактичний — у 45 хворих; синдром пароксизмальних станів — у 36 хворих; епілептиформний за анамнезом — у 2-х хворих; астеноневротичний — у 46 хворих.

Аналіз результатів клінічних і параклінічних досліджень дозволив визначити у всіх хворих наявність енцефалопатії (Е) різних стадій.

Усі хворі одержували монотерапію кавінтоном по 40 мг внутрішньовенно краплинно на фізіологічному розчині (200 мл) щодня протягом 5 діб, після чого — по 5 мг 3 рази на добу (всього протягом 20 днів). Після проведення лікування у більшості хворих (20) відзначалось поліпшення стану, а саме: зменшення частоти та інтенсивності головного болю, хитання, запаморочення, астеничних та інших проявів.

Таблиця

Зміни метаболічних параметрів у хворих з судинними порушеннями різного генезу під впливом стандартного лікування та монотерапії кавінтоном

	Індекс агрегації тромбоцитів, %	Активність простагландинсинтетази у мкМ/хв./мг білка	Ендоперекисна сполука мкМ/дм ³
Контрольна група (13)	43,5 \pm 4,7	7,6 \pm 0,64	4,8 \pm 0,42
Хворі на ДАЕ (23)			
до лікування	67,2 \pm 5,8*	9,2 \pm 0,51	6,9 \pm 0,57*
після лікування	51,2 \pm 4,3**	8,1 \pm 0,69	5,1 \pm 0,41**
Кількість відхилень від норми, %			
до лікування	72,1 \pm 6,9	81,2 \pm 7,9	62,5 \pm 5,9
після лікування	29,6 \pm 3,1	34,6 \pm 3,1	21,3 \pm 2,4
Пацієнти з наслідками аварії (22)			
до лікування	58,7 \pm 5,2*	10,1 \pm 0,8*	7,3 \pm 0,59*
після лікування	42,1 \pm 3,8**	6,9 \pm 0,53**	4,9 \pm 0,42**
Кількість відхилень від норми, %			
до лікування	62,8 \pm 7,4	74,7 \pm 7,1	64,6 \pm 5,8
після лікування	27,4 \pm 2,5	25,1 \pm 2,0	18,9 \pm 1,7

*Достовірні відмінності від контрольної групи. **Достовірні відмінності в порівнянні з періодом до лікування.

Нами була вивчена активність тромбоцитарної ланки гемостазу у 22 хворих за рівнем агрегації тромбоцитів і активності ферменту синтезу тромбоксану в тромбоцитах — простагландинсинтетази, а також інтенсивність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) за накопиченням у крові ендоперекисних сполук. Контрольну групу склали 13 здорових осіб.

За результатами проведених досліджень було встановлене збільшення індексу агрегації тромбоцитів, підвищення вмісту ендоперекисних сполук у крові і більш висока, ніж в контрольній групі, ферментативна активність простагландинсинтетази (див. табл.).

У результаті монотерапії кавінтоном відбувалася нормалізація зазначених метаболічних параметрів, знижувався до контрольного рівня індекс агрегації тромбоцитів і зменшувалася кількість осіб з високою активністю тромбогенезу з 62,5% до 21,3%. Зменшувалася концентрація в крові ендоперекисних сполук, знижувалася, навіть дещо нижче контрольного рівня, ферментативна активність простагландинсинтетази (табл.). На рис. наведені порівняльні дані швидкості ферментативного перетворення арахідонової кислоти за накопиченням хромофору — окисленої форми адреналіну (адренохром) до і після лікування пацієнтів, що страждали в результаті аварії на ЧАЕС.

Таким чином, у хворих були виявлені: збільшення індексу агрегації тромбоцитів; підвищення активності ферменту синтезу, що лімітує тромбоксан в тромбоцитах, простагландинсинтетази; підвищений вміст ендоперекисних сполук у крові у порівнянні з контрольною групою.

У результаті монотерапії кавінтоном відбувалася нормалізація вивчених метаболічних процесів, знижувався індекс агрегації тромбоцитів і зменшувалася кількість осіб з високою активністю тромбогенезу, зменшувалася ферментативна активність простагландинсинтетази, знижувалася концентрація ендоперекисів у

крові. При цьому монотерапія кавінтоном більшою мірою оптимізувала ПОЛ і більш інтенсивно знижувала активність синтезу проагрегантних сполук у порівнянні зі стандартним лікуванням ЦВП.

Підсилення ПОЛ, що призводить до ушкодження мембран і порушення функцій, є важливою ланкою патогенезу ЦВП, а його корекція — значним моментом у терапії цих патологічних станів. Тому зниження змісту ендоперекисних сполук під впливом кавінтону дозволяє рекомендувати його в якості протектора цих порушень в комплексній терапії у хворих з Е радіаційного генезу.

Зниження активності простагландинсинтетази, швидкість синтезу, що лімітує тромбоксан в тромбоцитах, що має проагрегантні і вазоконстрикторні властивості, також може розцінюватися як додатковий фактор, що зменшує співвідношення тромбоксан/простациклін і покращує реологічні параметри крові.

При вивченні вмісту ендогенного ГА в сироватці крові 30 хворих з Е, зумовленими іонізуючим впливом, було встановлене значне (більш ніж в 2 рази) зниження його у порівнянні з нормою ($2,05 \pm 0,35$ Ммоль/л) при нормі $5,6 \pm 0,21$ Ммоль/л ($p < 0,05$).

Застосування кавінтону достовірно збільшувало вміст ГА в сироватці крові (до $3,66 \pm 0,41$). Очевидно, лікувальний ефект кавінтону полягає в протективній дії препарату у відношенні складу різноманітних біологічних структур, включаючи біомембрани, тому що мембранотропність, антиокислювальна і антигіпоксична активність ГА є доведеним фактом. Або, що більш певно, кавінтон якимось чином стимулює обмін глікопротеїнів.

Одними з найбільш чутливих до гіпоксії клітинних структур є мітохондрії, ушкодження яких запускає кальцієво-фосфоліпазний механізм ПОЛ. Іншим, менш вивченим механізмом пошкодження клітин, є якісна модифікація моноаміноксидази, що в умовах гіпоксії набуває невластивих їй функцій і дезамінує ГА з утворенням

продуктів, що спричиняють прооксидантний ефект.

Застосування кавінтону, нормалізуючи обмін ендогенного ГА, опосередковано приводить до уповільнення ПОЛ. Це підтверджується збільшенням рівня ГА до $3,66 \pm 0,41$ Ммоль/л в сироватці крові після курсу лікування. А, як і ГА, має антигіпоксичні та антиоксидантні властивості, що зумовлює високий терапевтичний ефект застосування кавінтону. Ці дані узгоджуються зі зниженням концентрації продуктів ПОЛ у хворих на ДЕ радіаційного генезу після лікування кавінтоном.

Таким чином, виходячи з наведених даних, ми можемо припустити, що у осіб з Е, набутими внаслідок іонізуючого опромінення відбувається зниження синтезу ендогенного ГА. Іншим механізмом наявності дефіциту ГА у групі обстежених хворих може бути підвищення інтенсивності вільнорадикального окислення. Оскільки ГА відповідає за антиоксидантну систему, то цим пояснюється низький вміст даного аміноцукру.

Лікувальний ефект кавінтону, певно, полягає також і в стимуляції обміну ГА, якому, в свою чергу, притаманна виражена антигіпоксична, антиоксидантна, пластична дія, що дозволяє виявитися протективній дії ГА шляхом залучення його до складу різноманітних біологічних структур, включаючи біомембрани.

Збільшення вмісту ГА після курсу лікування може вказувати на те, що важливе значення в реалізації терапевтичної і профілактичної дії кавінтону ґрунтується на антиоксидантних властивостях даного препарату. Застосування кавінтону також, можливо, сприяє попередженню зазначених деструктивних змін судинної стінки, стабілізуючи (опосередковано шляхом стимуляції синтезу ГА) внутрішньоклітинні, клітинні і тканинні мембрани. Така дія віддзеркалюється в збільшенні вмісту ГА, що має безсумнівні пластичні властивості і є невід'ємним компонентом сполучної тканини судинної стінки.

ВИСНОВКИ

Проведені дослідження показують, що кавінтон має достатню терапевтичну ефективність у хворих на дисциркуляторні енцефалопатії, обумовлені іонізуючим випромінюванням внаслідок аварії на ЧАЕС. Встановлено, що протягом навіть порівняно нетривалого курсу лікування кавінтоном (20 днів) виявляється терапевтичний вплив на певні клінічні параметри, які належать до розряду суб'єктивних проявів захворювання.

Що стосується даних об'єктивного неврологічного статусу, то під впливом лікування кавінтоном спостерігався деякий регрес лікворно-гіпертензійного, вестибулярно-атактичного, астеничного синдромів енцефалопатії.

Встановлені деякі особливості антиагрегантної і антиоксидантної дії кавінтону у досліджуваних хворих. У хворих з енцефалопатіями, зумовленими іонізуючою радіацією, після лікування кавінтоном відбувалося зниження активності тромбогенезу за показ-

никами агрегації тромбоцитів і активності ферменту синтезу простаноїдів (тромбоксансинтетази) та зниження активності ПОЛ.

Таким чином, результати проведених досліджень дозволяють рекомендувати кавінтон для лікування осіб з ДЕ 1-2 ст. атеросклеротичного і гіпертонічного генезу. Це зумовлено тим, що поряд із загальновідомою вазоактивною здатністю він має антиоксидантну, антиагрегаційну, антигіпоксичну і мембраностабілізуючу дію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волошин П.В. Диагностика и лечение цереброваскулярных нарушений у лиц, подвергшихся радиационному воздействию. / Методические рекомендации. — Х., 1990. — С. 19.
2. Высоцкая В.Г., Лебедева Н.В., Лобкова Т.Н. и др. //Клин. мед. — 1985. — № 4. — С. 36-41.
3. Габриелян Э.С., Асироян А.Э., Акопов С.Э. Физиология и фармакология сосудистой стенки. — Ереван: Из-во АН Арм. ССР, 1987. — 122 с.
4. Зупанец И.А., Дроговоз С.М., Марван Мансур и др. Метод определения N-ацетилглюкозамина в биологическом материале. Информационное письмо. — Х., 1996. — С. 4.
5. Кочетков Н.К. Химия и обмен углеводов: Мат. 3-го Всесоюз. конгр. по проблеме "Химия и обмен углеводов". — М., 1965. — С. 7.
6. Лебедева Н.В., Чухрова В.А., Соловьева О.И. и др. //Клин. мед. — 1997. — №1. — С. 51-53.
7. Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П.Ромоданова. — К., 1993. — С. 223.
8. Alaipovie P. //Aerztliche Praxis. — 1979. — Vol. 31. — P. 3539-3541.

Адреса для листування: 310068, м. Харків,
вул. Академіка Павлова, 46. Тел. (0572) 26-94-18.
Український НДІ клінічної та експериментальної
неврології і психіатрії

Надійшла до редакції 20.03.1999 р.