



# КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ



ЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ



ТЕРАПЕВТИЧНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ У КАРДІОЛОГІЇ, ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ, НЕВРОЛОГІЇ



ІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ



ISSN 1562-725X

Том 4, № 3, 2000



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ УКРАЇНИ

---



# КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ

---

CLINICAL  
PHARMACY

Том 4, №3 '2000

Харків  
Видавництво НФАУ



## Редакційна колегія:

К.М.Амосова, В.М.Бобирьов, О.П.Вікторов, Г.М.Войтенко, Ю.Л.Волянський, М.Я.Головенко, В.І.Грищенко, Л.О.Громов, Ю.І.Губський, Dellmour F. (Austria), Г.В.Дзяк, З.Д.Димитрова (Болгарія), С.М.Дроговоз, Т.В.Жукова (*відповідальний секретар*), І.А.Зупанець (**головний редактор**), Т.Г.Каленюк, А.П.Кртиш, В.М.Коваленко, М.О.Корж, О.М.Котенко (*директор видавництва*), В.Й.Кресюн, Л.Т.Мала, В.І.Мальцев, В.Ф.Москаленко, В.А.Насонова (Россія), Б.А.Самура, А.М.Сердюк, П.І.Середа, Ю.П.Спіженко, О.І.Тихонов, Ю.І.Фещенко, І.С.Чекман, В.П.Черних (**головний науковий консультант**), Л.В.Яковлева (*заступник головного редактора*)

## Редакційна рада:

О.Я.Бабак, О.Г.Башура, В.В.Болотов, Ю.В.Вороненко, Л.М.Вороніна, Є.М.Горбань, Н.О.Горчакова, О.І.Гризодуб, Н.В.Дєдх, І.Л.Дикий, О.В.Жмуро, О.І.Івашковський, І.П.Катеренчук, В.С.Комар, О.О.Корж, В.І.Мамчур, В.С.Мерцалов, Б.В.Михайлов, М.А.Мохорт, І.М.Перцев, С.Б.Попов, В.О.Шаповалова, М.І.Яблчанський

У черговому випуску журналу представлені оригінальні статті з фармакотерапії серцево-судинної патології, терапевтичної корекції неврологічних і гастроентерологічних захворювань; обговорюються біофармацевтичні аспекти, фармакокінетика та результати доклінічного вивчення нових лікарських препаратів.

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

Рекомендовано Вченою Радою Національної фармацевтичної академії України (протокол №11 від 23.06.2000 р.)

Журнал "Клінічна фармація" включений до затвердженого ВАК України переліку видань з фармацевтичних та медичних наук для опублікування результатів дисертаційних робіт

На першій сторінці обкладинки: фоторепортаж з науково-практичної конференції **"Клінічна фармація в Україні: стан та перспективи розвитку"**



## ***Шановні колеги!***

***Національна фармацевтична академія України щиро вітає колектив Державного наукового центру лікарських засобів зі знаменним ювілеєм — 80-річчям з дня заснування.***

Науковий центр гідно пройшов цей шлях довжиною в людське життя від народження в 1920 році як Експериментальний хіміко-фармацевтичний інститут до авторитетного в Україні і за її межами розробника нових лікарських препаратів, Центру, який значною мірою визначає державну політику зі стандартизації, метрології та сертифікації лікарських засобів.

Сьогодні ДНЦЛЗ — провідна організація, що здійснює фундаментальні та прикладні дослідження в галузі розробки нових технологічних процесів, створення оригінальних препаратів, препаратів-генериків та їх впровадження у виробництво.

Структура ДНЦЛЗ дозволяє проводити повний цикл науково-дослідних робіт, який включає пошукові дослідження, виділення, синтез і скринінг біологічно активних речовин, розробку складу та технології лікарських форм, розробку та валідацію аналітичних методик, доклінічні фармакологічні, токсикологічні, фармакокінетичні та мікробіологічні дослідження, розробку нормативної аналітичної та технологічної документації, а також надання допомоги заводам у процесі впровадження препаратів.

Ювіляру є чим пишатися: розроблені та впроваджені у промисловості понад 360 біологічно активних субстанцій та готових лікарських засобів.

Основою всіх творчих здобутків ДНЦЛЗ і запорукою його подальшого прогресу є висококваліфіковані кадри. НФАУ поділяє гордість за високий професіоналізм працівників Наукового центру, більшість яких є випускниками НФАУ, і висловлює надію на плідну співпрацю в майбутньому.

Бажаємо однодумцям, колегам, друзям, які пішли стежкою благородної професії фармацевта, нових творчих злетів, подальшого розвитку та процвітання на користь нашої Батьківщини.

*Ректор НФАУ  
член-кор. НАН України*



*В.П.Черних*



8-9 червня 2000 року на базі Національної фармацевтичної академії України (м. Харків) була проведена науково-практична конференція  
**“Клінічна фармація в Україні: стан та перспективи розвитку”**  
з міжнародним представництвом

Закінчуючи серію з шести проведених НФАУ конференцій у регіонах, саме вона відкрила новий етап впровадження в Україні нової спеціальності — “Клінічна фармація”.

У програмі конференції були передбачені пленарні засідання, презентація її спонсорів, семінар “Питання професійної підготовки клінічного провізора”, дискусія за круглим столом на тему “Клінічний провізор: яким йому бути?”.

Тематика пленарних виступів була наступною: **“Клінічна фармація — закономірний етап еволюційного розвитку фармацевтичної галузі”** (В.П.Черних, ректор Національної фармацевтичної академії України); **“Проблемы безопасности лекарств и роль ВОЗ в глобальном контроле нежелательных реакций лекарств”** (В.К.Лепяхин, советник Генерального директора ВОЗ); **“Рациональное застосування лікарських засобів: ключові аспекти вирішення проблеми”** (І.А.Зупанець, перший проректор Національної фармацевтичної академії України); **“Організація і планування клінічних випробувань лікарських препаратів: роль клінічного провізора”** (Л.Т.Мала, директор УНДІ терапії АМН України); О.В.Жмуру, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії УНДІ терапії АМН України); **“Фармацевтична освіта на межі століть”** (Ю.В.Вороненко, начальник Управління освіти та медичної науки МОЗ України; І.С.Вітенко, директор Центрального методичного кабінету вищої медичної (фармацевтичної) освіти МОЗ України); **“Рациональна фармакотерапія: сучасні аспекти”** (В.М.Коваленко, директор Інституту кардіології ім. М.Д.Стражеска АМН України; О.П.Вікторов, завідувач відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України); **“Клінічний провізор в аптеці — реальність чи перспектива?”** (В.Ф.Черних, завідувачка кафедри рефлексотерапії Харківської медичної академії післядипломної освіти); **“Роль клінічного провізора в реалізації сучасної концепції самолікування”** (В.А.Усенко, експерт Taxis, менеджер з медицини та реєстрації компанії “СмітКляйн Бічам Юкрейн”); **“Контрольована фармакотерапія як складова частина фармацевтичної опіки”** (Т.Г.Калинюк, декан фармацевтичного факультету ЛДМУ ім. Д.Галицького; Л.Є.Зарума, доцент ЛДМУ ім. Д.Галицького); **“Актуальність клінічної підготовки в системі післядипломної освіти спеціалістів фарма-**

**ції”** (В.М.Толочко, директор Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФАУ); **“Фармакоекономічні підходи до вирішення проблеми раціонального використання лікарських засобів”** (О.В.Посилкіна, завідувачка кафедри економіки підприємства НФАУ; С.Б.Попов, професор НФАУ); **“Теоретичні основи фармако-економіки та її використання в урологічній практиці”** (О.М.Заліська, старший викладач ЛДМУ ім. Д.Галицького; Б.Л.Парновський, завідувач кафедри ОЕФ з курсом технології ліків факультету післядипломної освіти ЛДМУ ім. Д.Галицького).

У семінарі **“Питання професійної підготовки клінічного провізора”** з доповідями виступили І.А.Зупанець: **“Клінічна фармація як дисципліна в системі вищої фармацевтичної освіти”** та С.Б.Попов: **“Клінічна фармація в системі післядипломної підготовки провізора”**.

Особливості відкриття нових спеціальностей передбачають обов'язкове створення нормативної бази: введення нових посад, розробку стандартів освіти, організацію нових кафедр та курсів. Для проходження цього шляху співробітники НФАУ затратили чимало зусиль, результатом яких стала поява в галузі “Фармація” нових спеціальностей. Проблеми нормативної бази спеціальності “Клінічна фармація” висвітлювали у своїх виступах М.А.Вороніна, доцент Національної юридичної академії ім. Я.Мудрого, віце-президент юридичної фірми “Інюрполіс” і В.А.Георгіянц, завідувачка науково-методичної лабораторії з питань фармацевтичної освіти НФАУ.

У рамках конференції проходила виставка, на якій спонсори (компанія “СмітКляйн Бічам Юкрейн”; АТ “Лікхім-Харків”; ДКП “Ліки України” (Чернігів); ВАТ “Фармацевтична фірма “Здоров'я”” (Харків); ВАТ “Лубнифарм”; ВАТ “Концерн “Стирол”” (Горлівка); ВАТ “Київмедпрепарати”; АТ “Фірма “Фармак””; НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”), а також Національна фармацевтична академія України представили свою продукцію та навчальну літературу. Інформаційні спонсори (журнал “Клінічна фармація”, журнал “Вісник фармації”, газета “Ліки і здоров'я”, щотижневик “Аптека”, журнал “Провізор”, ІЦ “Медпром-інфо”) широко висвітлювали роботу конференції.

Актуальність і глобальність тематики, високий рівень представництва, глибока зацікавленість широкої аудиторії учасників, прекрасна організація основних заходів сприяли неабиякому успіху конференції.

Журнал “Клінічна фармація”, як один з інформаційних спонсорів конференції, планує присвятити черговий випуск цій події і надати свої сторінки для розміщення її наукових матеріалів.





# КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

## РЕЦЕНЗЕНТИ РУБРИКИ:

**БАБАК О. Я.**

д. м. н., професор

**ВОЙТЕНКО Г.М.**

д. м. н., професор

**ГРОМОВ Л.О.**

д. м. н., професор

**ГУБСЬКИЙ Ю.І.**

д. м. н., професор,  
член-кореспондент  
НАН та АМН України

**ДЄДУХ Н.В.**

д. б. н., професор

**ЗУПАНЕЦЬ І.А.**

д. м. н., професор

**КОРЖ О.О.**

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

**МАЛА Л.Т.**

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

**МЕРЦАЛОВ В.С.**

д. м. н., професор

**МИХАЙЛОВ Б.В.**

д. м. н., професор

**ФЕЩЕНКО Ю.І.**

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

**ЯКОВЛЄВА Л.В.**

д. ф. н., професор



# ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА КОРЕКЦІЯ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ: ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ ТА АНТАГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II

О.М.Корж

Український науково-дослідний інститут терапії АМН України

*Ключові слова:* ендотеліальна дисфункція; інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; антагоністи рецепторів ангіотензину II; хронічна серцева недостатність

*Проведене порівняльне вивчення впливу інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту і антагоністів рецепторів ангіотензину II на функціональний стан ендотелію у хворих із хронічною серцевою недостатністю. Встановлено, що інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту і антагоністи рецепторів ангіотензину II зменшують дисфункцію ендотелію шляхом нормалізації співвідношення ендотеліальних вазоконстрикторів (ендотелін-1) і вазодилаторів (оксид азоту, простагліцилін), що може відігравати важливу роль у реалізації клінічної ефективності досліджуваних груп лікарських засобів. Виявлена також специфічність змін показників, які характеризують ендотеліальну функцію, стосовно активності калікреїн-кінінової системи, що свідчить про вплив кінінів на функцію ендотелію в динаміці лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту. Доведено, що антагоністи рецепторів ангіотензину II не мали істотного впливу на показники калікреїн-кінінової системи.*

На даний час встановлено, що судинний ендотелій являє собою динамічно змінювану систему, структурні і функціональні властивості якої тісно пов'язані з численними локальними і системними стимулами, і що його фенотипічне модулювання при дисфункціональному стані може сприяти патогенетичним факторам ризику уражень судин [7].

Ендотеліальні клітини чутливі до змін гемодинаміки (таких як напруга зрушення і тиск) і нейрогуморальних чинників (циркулюючі і локально продуковані вазоактивні субстанції і медіатори, що вивільнюються з клітин крові і тромбоцитів) судинного русла. У відповідь на ці стимули ендотеліальні клітини синтезують і звільняють біологічно активні субстанції, що модулюють тонус і структуру судин. Ендотелій також модулює інші функції, вклю-

чаючи судинне ремоделювання (шляхом продукції промоутерів і інгібіторів росту), гемостаз і тромбоз (через його антитромботичну, антикоагуляційну і фібринолітичну функції), а також запалення (шляхом експресії молекул хемотаксису та адгезії на клітинній мембрані) [6, 14, 15].

Ендотеліальна дисфункція являє собою порушення взаємовідносин між чинниками, що підтримують гомеостаз судинної стінки і регулюють численні функції ендотелію. Порушення функціонального стану ендотелію описані при різноманітних патологічних станах, таких як атеросклероз, артеріальна гіпертонія, гіперхолестеринемія, хронічна серцева недостатність (ХСН), цукровий діабет. При цьому визначено, що дисфункція ендотелію виявляється вже на ранніх стадіях хвороби. Тому глибоке розуміння механізмів

ендотеліальної дисфункції, що призводить до розвитку захворювань серця і судин, дозволить досягти більш ефективної профілактичної терапії.

Метою нашого дослідження було порівняльне вивчення впливу інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРАІІ) на функціональний стан ендотелію у хворих із хронічною серцевою недостатністю.

## Матеріали та методи

Було проведено обстеження 121 хворого на ХСН II-IV функціонального класу (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA). На фоні базисної терапії діуретиками і серцевими глікозидами хворі одержували ІАПФ (57 хворих) або АРАІІ (64 хворих). З них 73 чоловіки і 48 жінок віком від 35 до 67 років (середній вік складав  $56,4 \pm 7,1$ ). У 35 хворих на ХСН був II ФК, у 63 — III ФК і в 23 — IV ФК.



Таблиця 1

**Вміст ендотеліну-1, 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>, цГМФ у хворих на ХСН у динаміці лікування ІАПФ та АРАІІ (M±m)**

Показник	ІАПФ (n=57)		АРАІІ (n=64)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ендотелін-1, нг/л	17,36±1,38	13,46±1,18*	18,01±1,31	13,52±1,24*
6-кето-ПГФ <sub>1α</sub> , нг/л	85,46±5,61	105,12±6,01*	84,12±7,02	99,24±5,39
цГМФ, нмоль/л	6,60±0,63	8,71±0,57*	6,45±0,56	8,89±0,62**

Примітка. Імовірність відмін показників до і після лікування: \*p<0,05; \*\*p<0,01.

Добова доза ІАПФ підбиралася індивідуально і складала для каптоприлу 37,5-75 мг, для еналаприлу — 5-15 мг. АРАІІ призначався один раз на добу і його добова доза складала для лозартану — 25-50 мг, для ірбесартану — 75-150 мг. Курсове лікування продовжувалося протягом 7-8 тижнів.

Групи порівняння не мали значимих відмінностей за ступенем виразності ХСН, показниками рівня артеріального тиску, а також за статтю і віком.

Ефективність лікування ХСН оцінювали за впливом препарату на динаміку ФК ХСН, за симптомами і ознаками ХСН, показниками гемодинаміки і нейрогуморальної активності.

Рівень ендотеліну-1 і брадікініну визначали радіоімунологічним методом за допомогою стандартних наборів фірми "DRG" (США). Концентрацію стабільного метаболіту простагліну 6-кето-простагландин Ф<sub>1α</sub> (6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>) і циклічного 3', 5'-гуанозинмонофосфату (цГМФ) визначали імуоферментним методом. Показники калікреїн-кінінової системи крові — вихідну протамінрозщеплюючу активність плазми (ВПРА), прекалікреїн (ПКК), швидкореагуючий (ШК) і повільнореагуючий інгібітор калікреїну (ПІК) визначали за методикою К.М.Веремеєнка.

Отримані результати були оброблені методом варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента. Значимими вважали розходження при p<0,05. Кількісні показники подані у вигляді M±m.

### Результати та їх обговорення

Отримані результати свідчать про спроможність як ІАПФ, так і АРАІІ покращувати функціональний стан ендотелію при ХСН (див. табл. 1).

Про спроможність ІАПФ покращувати ендотеліальну функцію свідчить зменшення вмісту ендотеліну-1 на 22,5% (p<0,05). Водночас спостерігалось значиме підвищення рівня стабільного метаболіту простагліну 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> на 23% (p<0,05) і цГМФ на 32% (p<0,05). Значення цГМФ можна розглядати як маркер активності ендотеліального фактора релаксації (ЕФР) [13].

Отримані нами результати вказують на підвищення вмісту в крові брадікініну на 43,6% (p<0,05) за рахунок зменшення його розпаду наприкінці метаболічного ланцюга калікреїн-кінінової системи (див. табл.2). При цьому за механізмом зворотного зв'язку відбувається зниження синтезу ПКК на 32,3% (p<0,05) внаслідок його меншої потреби, а отже і калікреїну, що викликає компенсаторно-приспосувальне зменшення кількості ШК на 23,2% (p<0,01). Статистично значима зміна активності ПІК під дією ІАПФ не відзначалася. Зменшення ВПРА на 26,5% (p<0,01) свідчить про ослаблення інтенсивності деструктивних процесів в організмі в цілому і в серцево-судинній системі зокрема.

Підвищення рівня брадікініну при лікуванні ІАПФ сприяє розширенню коронарних судин, підвищує скоротливість міокарда, зни-

жує периферичний судинний опір і артеріальний тиск.

Виявлені кореляційні зв'язки між динамікою брадікініну і 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> (r=+0,41; p<0,05), брадікініну і цГМФ (r=+0,34; p<0,05) у процесі лікування підтверджують дані щодо опосередкування брадікініном синтезу NO і простагліну [23, 24], що сприяє поліпшенню ендотеліальної вазодилатації. Наші результати свідчать на користь концепції, що ІАПФ викликають ендотеліальні судинні ефекти, пов'язані з підвищенням концентрації ендогенних кінінів [10]. Це підтверджують виявлені кореляційні зв'язки між змінами ПКК і ендотеліну-1 (r=+0,51; p<0,01), ПКК і 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> (r=-0,34; p<0,05), ШК і ендотеліну-1 (r=+0,43; p<0,05), ШК і цГМФ (r=-0,39; p<0,05).

Отримані результати підтверджують специфічність змін активності калікреїн-кінінової системи стосовно показників, що характеризують функціональний стан ендотелію (ендотелін-1, 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>, цГМФ), і свідчать про вплив кінінів на ендотеліальну функцію при терапії ІАПФ.

Про сприятливу дію АРАІІ на функцію ендотелію свідчать значиме зменшення ендотеліального вазоконстриктора ендотеліну-1 на 24,9% (p<0,05) і підвищення рівня цГМФ на 37,8% (p<0,01) (табл. 1).

АРАІІ не мали істотного впливу на вміст брадікініну та інші компоненти калікреїн-кінінової системи (табл. 2). Відсутність інгібування розпаду брадікініну при використанні АРАІІ може знижувати їхню ефективність у порів-



Таблиця 2

**Показники калікреїн-кінінової системи у хворих на ХСН у динаміці лікування  
ІАПФ та АРАІІ (М±m)**

Показник	ІАПФ (n=57)		АРАІІ (n=64)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Брадикінін, нг/л	7,92±1,12	11,37±1,31*	7,84±1,14	7,39±1,02
ВПРА <sup>1</sup>	4,37±0,32	3,21±0,26**	4,21±0,37	4,30±0,27
ПКК <sup>1</sup>	11,17±1,13	7,56±1,08*	12,28±1,13	12,83±1,21
ШІК <sup>2</sup>	1,41±0,08	1,04±0,11**	1,46±0,10	1,48±0,12
ПІК <sup>2</sup>	0,16±0,07	0,14±0,05	0,18±0,05	0,18±0,09

Примітка. Імовірність відмін показників до і після лікування: \*p<0,05; \*\*p<0,01; <sup>1</sup> — мкмоль аргініну/хв/100 мл плазми; <sup>2</sup> — мкмоль/хв.

нянні з ІАПФ. Проте, експериментальні дані показують, що брадикінін сприяє підвищеному вивільненню норадреналіну з симпатичної нервової системи в ішемізованому міокарді, тобто чинить шкідливий вплив [22]. Накопичення брадикініну веде до розвитку таких побічних ефектів ІАПФ, як сухий кашель і ангіоневротичний набряк. Але з іншого боку, негативний хронотропний ефект брадикініну, опосередкований внутрішніми холінергічними нейронами серця, має велике значення в кардіопротекції [11]. Крім того, стимуляція рецепторів до брадикініну Б<sub>2</sub> приводить до підвищеного утворення NO і простагліну [1]. Тому важко говорити про переваги або недоліки брадикініну в цьому контексті.

Розглядаючи особливості патофізіології ендотеліальної дисфункції при ХСН (наприклад, активацію АПФ, викликане ангіотензином II формування радикалів), можна стверджувати, що ІАПФ чинять специфічний вплив на порушену ендотеліальну вазорелаксацію при ХСН з метою її поліпшення. Дійсно, є експериментальні докази, що довгострокове лікування ІАПФ покращує ендотеліальну дисфункцію в аорті [19]. У той час, як наявність дисфункції ендотелію задокументована у хворих із ХСН [8], спостереження, що стосуються впливу ІАПФ на функціональний стан ендотелію при ХСН, сфокусовані на периферичних резистивних судинах і ацетилхолініндукованих

реакціях. Попередні дані щодо хворих із ХСН припускають, що збільшення кровообігу в передпліччі, викликане гострим призначенням еналаприлу, опосередковане простагландінами, тому що ефект еналаприлу послаблювався попереднім призначенням індометацину та аспірину [9], тоді як вміст брадикініну і NO залишався незмінним. Далі було встановлено, що ацетилхолініндуковане підвищення кровообігу в передпліччі посилювалося під впливом еналаприлату у здорових осіб і у хворих з помірною формою ХСН, тоді як цей ефект був відсутнім у хворих з тяжкою формою ХСН [18].

Поліпшення ендотеліальної вазорелаксації і динаміка рівня ендотеліну-1 припускає, що блокада АТ<sub>1</sub>-рецепторів модулює синтез і вивільнення ендотеліну-1 [5].

Продемонстровані важливі інтерзв'язки між ендотеліном-1 і ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (РААС). Показано, що ангіотензин II сприяє вивільненню ендотеліну-1 з ендотеліальних і мезангіальних клітин у культурі [3, 12]. Стимуляція ангіотензином II продукції ендотеліну-1 дозволяє розглядати його як підсилювача пресорних ефектів РААС [4].

Відомо і про інший вид взаємодії між ендотеліном-1 і РААС, у якому ендогенний ангіотензин II через АТ<sub>1</sub>-рецептори відіграє медіаторну роль у скорочувальному ефекті ендотеліну-1 [17].

Механізм, що лежить в основі зниження вмісту ендотеліну-1 при терапії АРАІІ, пов'язаний із залу-

ченням NO. Показано, що NO опосередковує гіпотензивний ефект лозартану [2] і бере участь у реалізації ниркових гемодинамічних ефектів при гострій пробі з лозартаном [16].

Підвищення концентрації цГМФ, можливо, є наслідком впливу ангіотензину II на АТ<sub>2</sub>-рецептори і стимуляції утворення NO [21] з урахуванням того факту, що при застосуванні специфічних антагоністів АТ<sub>1</sub>-рецепторів локально утворений ангіотензин II міг би зв'язуватися з неблокованими АТ<sub>2</sub>-рецепторами і потім стимулювати синтез NO.

Крім того, поліпшенню ендотеліальної дисфункції на фоні лікування АРАІІ сприяє зниження формування циклооксигеназозалежних ендотеліальних констрикторних факторів [20] і блокада продукції вільних радикалів кисню [16].

#### ВИСНОВКИ

1. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту і антагоністи рецепторів ангіотензину II зменшують дисфункцію ендотелію шляхом нормалізації співвідношення ендотеліальних вазоконстрикторів (ендотелін-1) і вазодилаторів (оксид азоту, простаглілін), що може відігравати важливу роль у реалізації клінічної ефективності досліджуваних груп лікарських засобів.

2. Виявлена специфічність змін показників, які характеризують ендотеліальну функцію стосовно активності калікреїн-кінінової системи, що свідчить про вплив кінінів на функцію ендотелію в дина-



міці лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту.

Антагоністи рецепторів ангіотензину II не мали істотного впливу

на показники калікреїн-кінінової системи.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Barbe F., Su J.B., Guyene T.T. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 270. — P. H1985-H1992.
2. Cachofeiro V., Maeso R., Rodrigo E. et al. // *Hypertension.* — 1995. — Vol. 26. — P. 236-243.
3. Chua B.H.L., Chua C.C., Diglio C.A. et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1993. — Vol. 1178. — P. 201-206.
4. Dohi Y., Hahn A.W.A., Boulanger C.M. et al. // *Hypertension.* — 1992. — Vol. 19. — P. 131-137.
5. D'Uscio L.V., Shaw S., Barton M. et al. // *Hypertension.* — 1998. — Vol. 31. — P. 1305-1310.
6. Faller D.V. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 1999. — Vol. 26, Suppl. 1. — P. 74-84.
7. Gimborne M.A. Vascular endothelium in health and disease. Chapter 4. In: *Molecular cardiovascular medicine.* Haber E., ed. New York: Scientific American Medicine, 1995. — P. 49-61.
8. Hayoz D., Drexler H., Munzel T. et al. // *Circulation.* — 1993. — Vol. 87, Suppl. VII. — P. VII-92-VII-96.
9. Hirsch H., Bijou R., Yuen J. et al. // *Circulation.* — 1993. — Vol. 88. — P. I293.
10. Hornig B., Kohler C., Drexler H. // *Circulation.* — 1997. — Vol. 95. — P. 1115-1118.
11. Izrailtyan I., Kresh J.J. // *Cardiovasc. Res.* — 1997. — Vol. 33. — P. 641-649.
12. Kohno M., Horio T., Ikeda M. et al. // *Kidney Int.* — 1992. — Vol. 42. — P. 860-866.
13. Linz W., Wiemer G., Gohlke P. et al. // *Pharmacol. Reviews.* — 1995. — Vol. 47. — P. 25-49.
14. Luscher T.F., Barton M. // *Clin. Cardiol.* — 1997. — Vol. 10, Suppl. II. — P. II3-II10.
15. Monge J.C. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 32, Suppl. 2. — P. S36-S42.
16. Munoz-Garcia R., Maeso R., Rodrigo E. et al. // *J. Hypertens.* — 1995. — Vol. 13. — P. 1779-1784.
17. Nally J.E., Clayton R.A., Wakeman M.J.O. et al. // *Pulm. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 7. — P. 409-413.
18. Nakamura M., Funokoshi T., Arakawa N. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1994. — Vol. 24. — P. 1321-1327.
19. Ontkean M.T., Gay R., Greenberg B. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1992. — Vol. 19. — P. 207A.
20. Rodrigo E., Maeso R., Munoz-Garcia R. et al. // *J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 15. — P. 613-618.
21. Seyedi N., Xu X., Nasjletti A. et al. // *Hypertension.* — 1995. — Vol. 26. — P. 164-170.
22. Seyedi N., Win T., Lander H.M. et al. // *Circ. Res.* — 1997. — Vol. 81. — P. 774-784.
23. Skidgel R.A., Defendini R., Erdos E.G. Angiotensin I converting enzyme and its role in neuropeptide metabolism. In: Turner A.J., ed. *Neuropeptides and their peptidases.* — New York: Ellis Howood-VCH, 1998. — P. 165-168.
24. Vanhoutte P.M. // *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19, Suppl. 1. — P. J7-J15.

Адреса для листування: 61039, м. Харків,  
пр. Постишева, 2а. Тел. (0572) 43-17-72.  
Український НДІ терапії АМН України

Надійшла до редакції 07.02.2000 р.



## ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ ЛІКУВАННІ СТЕНОКАРДІЇ

О.М.Шелест

Харківський державний медичний університет

*Ключові слова: стенокардія; ендотелін; циклічні нуклеотиди; інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; міоприл*

*У 47 хворих на стабільну стенокардію II функціонального класу та у 44 хворих на нестабільну стенокардію був вивчений функціональний стан ендотелію в процесі лікування (ізосорбідом динітратом і коринфаром — базове лікування та з використанням ІАПФ-міоприлу по 5 мг 2 рази на добу протягом 18-21 дня). Показано, що використання ІАПФ-міоприлу разом з базовою терапією у хворих на різні форми стенокардії супроводжувалось сприятливими клінічними та лабораторними змінами. Це проявлялось в антиішемічному ефекті зі зниженням частоти нападів стенокардії. На рівні систем, які впливають на функцію ендотелію, відбувалось більш значне зниження ендотеліну-1 і підвищення вмісту цГМФ, ніж на фоні базової терапії. Призначення хворим на стенокардію ІАПФ-міоприлу є одним із засобів патогенетичної терапії, що приводить до відновлення рівноваги ендогенних регуляторів судинного тону.*

Вивчення тонких механізмів функції ендотелію та з'ясування ролі регуляторних систем (простагландинів (ПГ), ендотеліну (ЕТ), ендотеліальних факторів релаксації (ЕФР), циклічних нуклеотидів (ЦН)) та інших вазоактивних субстанцій дозволяє більш вірно розуміти механізми дії сучасних серцево-судинних препаратів та розробити нові підходи до лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) та її ускладнень [9, 12].

Як було встановлено в останні роки, в основі дії нітратів, які традиційно призначають в якості базової терапії ІХС, лежать ЕФР-подібні ефекти, які реалізуються через підвищення вмісту циклічного 3'-5'-гуанозинмонофосфату (цГМФ) — маркера активності оксиду азоту [3, 7]. Проте, деякі дослідження свідчать про те, що різні вазодилататори, в тому числі нітрати, не здатні безпосередньо знижувати вміст ЕТ-1 [16].

Останнім часом великого значення в лікуванні ІХС, поряд з нітратами, антагоністами кальцію

(АК),  $\beta$ -адреноблокаторами, набувають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ). Вони можуть покращувати перебіг серцево-судинних захворювань, змінюючи функцію ендотелію шляхом регуляції синтезу та вивільнення ендотеліальних факторів [4, 14]. Проте дані, наведені різними дослідниками, неоднозначні. Це стосується як клінічних ефектів ІАПФ, так і їх впливу на показники регуляторних систем ендотеліальної функції судин у хворих на стенокардію.

Метою дослідження було вивчення механізму дії еналаприлу на деякі показники ендотеліальної функції судин при лікуванні різних форм стенокардії.

### Матеріали та методи

Були обстежені 47 хворих зі стабільною стенокардією II функціонального класу (II ФК) та 44 хворих на нестабільну (прогресуючу) стенокардію віком 45-59 років (56 чоловіків та 35 жінок), які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічних відді-

леннях. Хворі були розподілені на 2 групи: в 1-ій групі хворих на стабільну стенокардію (25 осіб) застосовували антиангінальну терапію (ізосорбід-динітрат у дозі 40 мг 2 рази на добу), а у хворих на нестабільну стенокардію (21 особа) разом з ізосорбідом-динітратом у тій же дозі призначали коринфар по 40 мг 2 рази на добу та аспірин по 0,125 мг 1 раз на добу протягом 18-21 дня. У 2-ій групі крім антиангінального лікування застосовували ІАПФ — міоприл (фірма "Unique", Індія) в дозі 5 мг 2 рази на добу протягом того ж часу.

Усі лікарські препарати давали хворим після забору крові для проведення досліджень. Контроль за ефективністю проведеної терапії здійснювали, проводячи аналіз динаміки клінічних проявів, біохімічних та інструментальних показників через 18-21 день лікування.

Підставою для включення хворих у дослідження вважали наявність клінічних ознак у вигляді нападів стенокардії та даних допоміжних методів дослідження, які підтверджували наявність ІХС (ЕКГ, велоергометрія, Ро-телебачення, дисліпопротеїдемія). Больо-



Таблиця

## Клінічна ефективність лікування стенокардії

Групи обстеження	Кількість нападів на добу		Використані таблетки нітрогліцерину за добу	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Стабільна стенокардія:				
1 група (n=25)	5,6±1,4	3,4±0,9	3,8±0,9	2,2±0,8
2 група (n=22)	5,9±1,6	3,1±0,8*	4,1±1,1	2,1±0,7*
Прогресуюча стенокардія:				
1 група (n=23)	6,2±1,5	4,1±0,9	5,4±1,3	3,4±0,8
2 група (n=21)	6,4±1,6	3,5±1,1*	5,6±1,2	3,2±0,9*

\*p&lt;0,05.

вий синдром на момент обстеження виявлявся у 80% хворих. Критеріями виключення хворих з дослідження були підвищення артеріального тиску вище 160/100 мм рт.ст., цукровий діабет, хронічна недостатність кровообігу вище ПА стадії, порушення ритму серцевої діяльності, в тому числі екстрасистол більше 5 за 1 хв., захворювання печінки та нирок у фазі загострення.

Оцінка ендотеліальних властивостей судинної стінки проводилась з вивченням кількісного визначення ET-1 у плазмі венозної крові радіоімуннологічними методами за допомогою наборів фірми "DRG" (США) — реактиви використовувались згідно з доданою інструкцією для проведення аналізу.

Вміст ЦН (цАМФ і цГМФ) вивчали імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів "Биоиммуноген" (Росія). Верифікацію ІХС і уточнення ФК у хворих на стабільну стенокардію проводили з використанням проби з дозованим фізичним навантаженням на велоергометрі, а також поліпозиційного Ро-дослідження з електронооптичним перетворювачем, що дозволило виявити кальциноз коронарних судин. Визначення скорочувальної властивості міокарда і стан центральної гемодинаміки проводили за допомогою ультразвукової ЕХО-КТ у М- і В-режимах на апараті "Алока SSD-280".

### Результати та їх обговорення

Про клінічну ефективність лікування різних форм стенокардії

судили за зменшенням кількості ангінозних нападів (табл.). У групі хворих, які приймали тільки базову терапію, і в групі хворих, де додатково використовували еналаприл, відбувалось зменшення числа ангінозних нападів, хоча в останній групі зміни були більш чіткими. При цьому кількість використаних на добу таблеток нітрогліцерину значно зменшувалась в обох групах. Вірогідна відмінність між групами не була виявлена (p>0,1).

При прогресуючій стенокардії частота ангінозних нападів зменшувалась в обох групах. Відмінності в частоті нападів після лікування між групами хворих, які приймали антиангінальну терапію і додатково лікувались міоприлом, були статистично значимі. Кількість спожитих таблеток нітрогліцерину на добу в обох групах також зменшувалась, хоча в 2-й групі ці зміни були імовірними. Як і при стабільній стенокардії не були виявлені вірогідні відмінності щодо цього показника між 1 і 2 групами після лікування.

Прийом міоприлу не супроводжувався значимими змінами параметрів гемодинаміки. Так, у жодного хворого нами не відмічалось значиме зниження систолічного чи діастолічного артеріального тиску, зменшення частоти серцевих скорочень. Курсове лікування міоприлом в жодному випадку не супроводжувалось також розвитком побічної дії, що потребувало б відміни препарату.

Наявність антиангінального ефекту ІАПФ до нашого часу є

предметом дискусій. Ще в 1985 році Р.Далу зі співавт. показали, що ІАПФ можуть проявляти класичну антиангінальну дію, враховуючи їх сприятливі гемодинамічні та нейрогуморальні ефекти [6]. Проте наступні багаточисленні дослідження показали протирічні результати. Так, J.G.F.Cleland зі співавт. (1991) не виявили зниження частоти епізодів стенокардії напруги серед лікованих ІАПФ і віднесли це до зниження перфузійного тиску в коронарних артеріях на фоні терапії [5]. М. Vogt зі співавт. (1993) за даними робіт, що існували на той час, прийшли до висновку, що у хворих на ІХС з гіпертонічною хворобою прийом ІАПФ приводить до зниження кількості ангінозних нападів при фізичному навантаженні і в стані спокою. У хворих з нормальним артеріальним тиском та ІХС при лікуванні ІАПФ такого чіткого позитивного ефекту виявлено не було. Досить протирічні дані можна зустріти і протягом одного і того ж дослідження. Так, М.К.Вакуловська і співавт. (1996) показали, що ІАПФ не чинять самостійного антиангінального та протиішемічного ефекту у хворих на ІХС зі стабільною стенокардією II-III ФК. Проте вони можуть давати суттєвий ефект у деяких хворих, яких автори не змогли клінічно охарактеризувати [1].

Між іншим, праці останніх років все ж свідчать про наявність як мінімум протиішемічного ефекту ІАПФ, що проявляється в зниженні міокардіальної ішемії "повсякденної активності", яка оцінювалась за даними амбулаторного моніторингу [8].

За нашими даними, антиангінальна дія ІАПФ проявлялась в цілому за рахунок зменшення частоти нападів, що збігається з даними літератури. Це може бути пояснене зниженням потреби міокарда в кисні, зменшенням викликаного ангіотензином II вазоконстрикції, підвищенням вмісту брадикініну та простаглініну і регуляцією судинного тиску [4, 14]. Нарешті, ІАПФ запобігають розвитку толерантності до нітратів [15].



Аналіз вмісту ET-1 свідчить про те, що в процесі здійснюваного лікування відзначалось зниження рівня плазматичного ET-1 у всіх групах (рис.). Проте в групі хворих зі стабільною стенокардією, які отримували тільки базову антиангінальну терапію, ці зміни не були вірогідними, тоді як в групі хворих, які приймали додатково міоприл, зниження рівня ET-1 досягло ймовірних відмінностей в порівнянні з початковим.

У групах хворих з прогресуючою стенокардією в процесі лікування було виявлене вірогідне зниження плазматичного рівня ET-1 як у пацієнтів, яким проводилась базова терапія, так і у пацієнтів, яких додатково лікували міоприлом. Проте ступінь цього зниження в останній групі був вірогідно більшим.

Вивчення механізмів дії ІАПФ в останні роки показало, що крім перетворення ангіотензину ці препарати блокують активність ферменту, який руйнує брадикінін [4, 14]. Внаслідок накопичення брадикініну відбувається підвищення вмісту ЦН в тромбоцитах і ендотелії. Це, в свою чергу, приводить до прискорення процесів відновлення тону судин в ділянці ішемії, які покращують реологічні властивості крові.

Одним із обговорюваних у літературі можливих механізмів розвитку і прогресування стенокардії є підвищення ET-1 — потужного вазоконстриктора [10]. В експериментах було показано, що ET-1 спроможний впливати на периферійний судинний тонус і у високих концентраціях чинити подібні ангіотензину II вазоконстрикторні ефекти, в тому числі й на коронарні судини [11].

Цей механізм дозволяє пояснити отримані в нашому дослідженні результати. Дійсно, більш

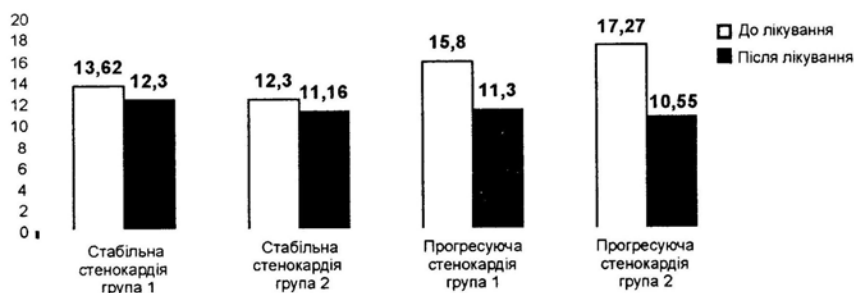


Рис. Зміни ендотеліну при лікуванні стенокардії (пг/мл)

високі значення ET-1 були виявлені в тих випадках, коли спазму коронарних судин надається більше значення, наприклад, прогресуюча стенокардія в порівнянні зі стабільною.

Динаміка ET-1 в процесі терапії показує, що інгібування АПФ приводить до більш значимого зниження рівня ET-1 в плазмі крові в порівнянні з базовою антиангінальною терапією. Можливо, це обумовлене підвищенням рівня простагліцину і ЕФР, які викликають зменшення деградації брадикініну, і прямою блокадою рецепторів тромбоцитів до ангіотензину II під впливом ІАПФ [14]. Отримані нами дані співпадають з даними D.R.Abernethy (1995), які свідчать про те, що при поєднаному внутрішньовенному введенні ET-1 і еналаприлу відзначене блокування останнім підвищення судинної резистентності, яка викликається ET-1 [2]. У той же час T.F.Luscher, Z.Yang (1993) підкреслюють, що суттєвого впливу ізольованого прийому ІАПФ на рівень ET-1 у здорових добровольців не було виявлено [13]. Певно, механізм впливу ІАПФ на рівень ET-1 у хворих на ІХС носить компенсаторний характер і опосередковується різними регуляторними системами.

Вміст цАМФ у хворих зі стабільною стенокардією в процесі лікування вірогідно не змінював-

ся в обох групах. У хворих з прогресуючою стенокардією при наявності тенденції до підвищення показника відмінності все ж були невірогідні незалежно від терапії. Вміст цГМФ в процесі терапії підвищувався у всіх групах хворих на стенокардію. Проте вірогідні відмінності в процесі лікування були отримані лише в групі хворих, які приймали міоприл.

Стимуляція виділення цГМФ здійснюється під впливом окису азоту, який виробляють ендотелій і гладком'язові клітини судин. Ці механізми дії еналаприлу при ІХС є дуже важливими, так як на основі патогенезу захворювання лежить ураження судин атеросклеротичним процесом. На різних експериментальних моделях атеросклерозу спостерігається послаблення ендотеліальної залежного розслаблення в артеріях, обумовленого меншим вивільненням окису азоту [12].

#### ВИСНОВКИ

Таким чином, використання у хворих зі стенокардією поряд з базовою терапією еналаприлу супроводжується сприятливими клітинними та нейрогуморальними змінами, причому його призначення слід розглядати як один з факторів патогенетичної терапії, який допомагає відновленню рівноваги ендогенних регуляторів судинного тону.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Вакуловская М.К., Метелица В.И., Марцевич С.Ю. //Кардиология. — 1996. — Т. 36, №2. — С. 25-30.
2. Abernethy D.R., Laurie N., Andrawis H. //Clin. Pharmacology and Therapeutics. — 1995. — Vol. 58, №3. — P. 328-334.
3. Bassenge E. //Cardiovasc. Drugs Ther. — 1994. — Vol. 8, №4. — P. 601-610.
4. Busse R., Fleming I., Hecker M. //J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1993. — Vol. 22, Suppl. 5. — P. S31-36.



5. Cleland J.G.F., Henderson E., McLenachan J. et al. //J. Am. Coll. Cardiol. — 1991. — Vol. 17. — P. 733-739.
6. Daly P., Mettauier B., Rouleau J.L. et al. //Circulat. — 1985. — Vol. 71. — P. 317-25.
7. Greenberg S.S., Cantor E., Ho E., Walega M. //J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1991. — Vol. 258, №3. — P. 1061-1071.
8. Ikram H., Low C.J., Shirlaw T.M. et al. //Br. Heart J. — 1994. — Vol. 71, №1. — P. 30-33.
9. Klein W., Eber S., Dusleag B. et al. //J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1991. — Vol. 18, Suppl. 19. — P. S7-S14.
10. Levin E.R. //New Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333, №6. — P. 356-363.
11. Luscher T.F. //J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1991. — Vol. 18, Suppl. 10. — P. 515-522.
12. Luscher T.F. //B. J. Clin. Pharmacol. — 1992. — Vol. 34, Suppl. 1. — P. 29S-35S.
13. Luscher T.F., Yang Z. //Drugs. — 1993. — Vol. 46, Suppl. 2. — P. 121-132.
14. Momose N., Fukuo K., Morimoto S., Ogihara T. //Hypertension. — 1993. — Vol. 21, №6. — P. 921-924.
15. Murohara T., Yayama S., Tabuchi T. et al. //Am. J. Cardiol. — 1996. — Vol. 77. — P. 1159-1163.
16. Thomsen L.L., Iversen H.K., Emmeluth C., Bic P. //Europ. J. Clin. Pharmacol. — 1995. — Vol. 48, №2. — P. 139-142.
17. Vogt M., Motz W., Strauer B.E. //Basic Res. Cardiol. — 1993. — Vol. 88, Suppl. 1. — P. 43-64.

Адреса для листування: 310022, м. Харків,  
пр. Леніна, 4. Тел. (0572) 43-34-56.

Надійшла до редакції 23.12.1999 р.

Харківський державний медичний університет

### **Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України**

Про побічну дію препарату “Флусат” (розчин, краплі для носа) виробництва фармацевтичної компанії “Біогаль” (Угорщина)

При проведенні обмежених клінічних випробувань препарату “Флусат” (призначався по 12 крапель на добу в кожний носовий хід) були відмічені наступні побічні реакції:

1. У хворого 38 років з гострим гнійним гайморитом відразу після початку застосування флусату виникли скарги на незначний пекучий біль у порожнині носа, який зникав через 2-3 хвилини після введення. Препарат не відміняли, корекцію дози не робили, лікування продовжували. Одночасно пацієнт отримував амоксиклав. Зазначені побічні явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на лікарські засоби або хімічні реакції в минулому не відомі.

2. У хворої 17 років з гострим двостороннім гнійним етмоїдитом відразу після початку застосування флусату виникли скарги на незначний пекучий біль у порожнині носа, який зникав через 2-3 хвилини після його введення. Препарат не відміняли, корекцію дози не робили, лікування продовжували. Одночасно пацієнтка одержувала амоксиклав. Зазначені побічні явища зникли без наслідків після закінчення лікування.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на лікарські засоби або хімічні речовини в минулому не відомі.

3. У хворого 56 років із загостренням хронічного гнійного гаймориту відразу після початку застосування флусату виникли скарги на незначний пекучий біль у порожнині носа, який зникав через 3-5 хвилин після його введення. Препарат не відміняли, корекцію дози не робили, лікування продовжували. Одночасно пацієнт отримував цефазолін. Зазначені явища зникли без наслідків після закінчення лікування.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на лікарські засоби або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Кримського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про виникнення будь-яких незвичайних реакцій при застосуванні препарату “Енап” просимо обов'язково повідомляти Центр побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України за адресою: 03151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5. Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска АМН України, відділення клінічної фармакології — Відділ фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України. Тел. (044) 271-75-55.



## РІВЕНЬ ЕНДОТЕЛІНУ-1 І СТАН ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ВТОРИННУ ЛЕГЕНЕВУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ПРИ ЛІКУВАННІ НІФЕДИПІНОМ GITS

Б.Б.Самура, С.Н.Поливода

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** вторинна легенева гіпертензія; хронічний обструктивний бронхіт; ендотелін-1; гемодинаміка; ніфедипін GITS

*Проведено дослідження дії вазоактивного препарату "Ніфедипіну GITS" на клінічну картину, гемодинамічні показники, рівень ЕТ-1 у хворих на ВЛГ бронхолегеневого генезу. Відзначено, що ВЛГ характеризується підвищенням рівня ЕТ-1, що безпосередньо корелює з ТЛА. Встановлено, що після однократного прийому 30 мг ніфедипіну GITS концентрації ніфедипіну в плазмі крові хворих на ВЛГ прагнуть до середніх рівноважних значень, які розрізняються в залежності від наявності чи відсутності ознак СН. Вазодилатуючий ефект ніфедипіну GITS пов'язаний зі здатністю препарату знижувати рівень ЕТ-1. Погіршення оксигенації крові обмежує застосування ніфедипіну GITS у хворих на транзиторну ВЛГ.*

Підвищений інтерес до проблеми вторинної легеневої гіпертензії (ВЛГ) пов'язаний з появою нових даних про значення ендотеліальних факторів регуляції як модулаторів тону легеневої судин і про їх вплив на легеневої кровообіг як у нормі, так і в умовах гіпоксії [3]. У хворих із ЛГ відзначається збільшення рівня ЕТ-1 у плазмі крові малого і великого кола кровообігу [7]. Підвищення ЕТ-1 при серцевій недостатності (СН) є наслідком стимуляції як гемодинамічними, так і нейрогуморальними факторами. Показана стійка кореляція між циркулюючим ЕТ-1 і ЛГ при СН.

У літературі активно обговорюється питання про медикamentозну корекцію ВЛГ у хворих з хронічним обструктивним бронхітом (ХОБ) за допомогою блокувальних кальцієвих каналів (БКК). Вазодилатуючий ефект, зниження потреби міокарда в кисні в умовах гіпоксії, збалансований вплив на бронхіальну прохідність і легеневої гемодинаміку визначи-

ли можливість їхнього використання.

В останні роки при визначенні клінічної ефективності БКК надають значення вазопротекторним властивостям. Вазопротекторний ефект проявляється у зменшенні утворення ЕТ-1 і збільшенні ендотеліальної вазодилатації [1]. Кардіо-, ангіо- та нефропротекторні ефекти ретардних БКК обумовлені зміною експресії мРНК, яка відповідає за синтез ЕТ-1 і синтетики оксиду азоту [5]. Одним з БКК тривалої дії є ніфедипін GITS (Gastrointestinal Therapeutic System), що дозволяє за рахунок контрольованого вивільнення активної речовини призначати препарат один раз на добу.

Зустрічаються окремі роботи, в яких застосовували ретардні форми ніфедипіну у хворих з первинною ЛГ [4]. Досліджувалися фармакокінетичні особливості короткодійного ніфедипіну у хворих на первинну ЛГ. [6]. Ми не знайшли в літературі робіт, які б містили результати дослідження ефективності застосування про-

лонгованих дигідропіридинів у хворих на ВЛГ бронхолегеневого генезу. Залишається не вивченим вплив ніфедипіну GITS на ендотеліальну функцію та гемодинамічні параметри у таких пацієнтів.

### Матеріали та методи

Проведене динамічне спостереження за 39 хворими на ХОБ з ВЛГ. Усі хворі були розподілені на групи у відповідності з робочою класифікацією ВЛГ [2]: 10 чоловік входили в групу хворих на транзиторну ВЛГ, 16 — у групу хворих на стабільну ВЛГ і 13 чоловік — у групу хворих на стабільну ВЛГ з ознаками СН. Обстеження проводили до і після 4 тижнів терапії ніфедипіном GITS (OSMO-Adalat 30, "Bayer", Німеччина) по 30 мг 1 раз на добу.

Усім хворим, у яких було отримане ультразвукове вікно, проводилося ультразвукове дослідження серця (ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ) на апараті "Sim 5000 plus" (Італія). Розраховували кінцевий систолічний обсяг лівого шлуночка (КСО), кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка



Таблиця 1

## Плазмові концентрації ніфедипіну у хворих на ВЛГ

Групи		Плазмові концентрації, нг/мл						
		2 г	4 г	6 г	8 г	10 г	12 г	24 г
Транзиторна ВЛГ	М	13,3	17,84	20,57	21,86	22,46	24,63	24,57
	m	4,8	2,10	1,74	1,78	1,87	3,21	2,99
Стабільна ВЛГ	М	12,87	17,09	21,5	23,79	23,1	25,36	25,89
	m	3,02	2,38	3,68	2,87	3,99	4,92	4,91
Стабільна ВЛГ з СН	М	12,78	20,96	26,53	29,77	31,98	33,69	34,75
	m	1,49	2,29	2,59	3,26	3,80	4,31	4,62
P <sub>1-2</sub>		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P <sub>1-3</sub>		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P <sub>2-3</sub>		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

(КДО), ударний об'єм (УО), хвилинний об'єм кровообігу (ХОК), систолічний індекс (СІ), фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ), швидкість скорочення циркулярних волокон ( $V_{cf}$ ), загальний периферійний опір судин (ЗПОС), систолічний тиск у легеневій артерії (СДЛА), загальний легеневий опір судин (ЗЛОС).

Показники гемодинаміки малого кола оцінювали методом біполярної реографії легеневої артерії, використовуючи серійний реограф 4РГ-1. Обчислювали максимальну швидкість швидкого наповнення ( $V_{max}$ ), середню швидкість повільного наповнення ( $V_{сер.м}$ ), індекс напруги міокарда правого шлуночка (ІНМ), механічну систолу правого шлуночка ( $S_m$ ), фазу ізометричного скорочення правого шлуночка (ІС), внутрішньосистолічний показник (ВСП).

Дослідження регіонарної гемодинаміки проводили методом оклюзивної плетизмографії за допомогою автоматичного плетизмографа "ЕМПА2-01". Реєстрували величину додаткового венозного обсягу (ДВО), об'ємну швидкість кровотоку в спокої (ОШКс) і об'ємну швидкість кровотоку при реактивній гіперемії (ОШКрг). Розраховували венозний тонус (ВТ), регіонарний судинний опір крові у спокої (Rp), регіонарний судинний опір при реактивній гіперемії (Rpr).

Кількісне визначення ЕТ-1 у плазмі крові проводили імуноферментним методом з викорис-

танням стандартних наборів фірми "Amersham LIFE SCIENCE" (Великобританія).

Визначення рівня ніфедипіну в плазмі крові проводили методом високоефективної рідинної хроматографії високого тиску за допомогою хроматографічної комп'ютеризованої системи "Hita-chi" (Японія), що включає УФ-спектрофотометричний детектор з перемінною довжиною хвилі моделі L-400A.

Дослідження газового складу крові робили на газовому аналізаторі "RADIOMETER ABL50" (Данія). Визначали парціальний тиск кисню ( $pO_2$ ) і парціальний тиск вуглекислого газу ( $pCO_2$ ) в артеріалізованій капілярній крові.

Статистичну обробку проводили з використанням пакету програм STATISTICA. Усі значення представлені у виді  $M \pm m$ , де  $M$  — середнє значення ознаки,  $m$  — стандартна помилка середнього. Системний аналіз сукупностей досліджуваних ознак проводився методом кореляційних структур.

### Результати та їх обговорення

При порівняльному вивченні фармакокінетики ніфедипіну GITS при різних стадіях ВЛГ була виявлена загальна закономірність (табл. 1). Концентрації ніфедипіну прагнуть до середніх рівноважних значень, досягаючи їх через 12 годин після введення, що властиво також і для тривалих

інфузій. Статистично значимо розрізняються концентрації ніфедипіну в групі стабільної ВЛГ, що супроводжується ознаками СН з групами транзиторної ВЛГ ( $p < 0,05$ ) і стабільної ВЛГ ( $p < 0,05$ ) в інтервалі 10-24 години після прийому препарату. Концентрації ніфедипіну між групами транзиторної ВЛГ і стабільної ВЛГ статистично значимих розходжень не мають ( $p > 0,05$ ).

Таким чином було з'ясовано, що після однократного прийому всередину 30 мг ніфедипіну GITS концентрації ніфедипіну в плазмі крові хворих на ВЛГ прагнуть до середніх рівноважних значень, які розрізняються в залежності від наявності або відсутності ознак СН. Було виявлено, що високі рівноважні концентрації ніфедипіну відповідають групі хворих на ВЛГ з ознаками СН.

Статистично значимо розрізняються концентрації ніфедипіну у віковій групі 33-34 роки і віковій групі 60-64 роки ( $p < 0,05$ ) в інтервалі 10-24 години після прийому препарату, що, очевидно, обумовлено не тільки віковими розходженнями пацієнтів, але й тим, що вікову групу 60-64 роки переважно складали хворі на ВЛГ з СН. Концентрації ніфедипіну між віковими групами 33-34 роки і 45-59 років ( $p > 0,05$ ), віковими групами 45-59 років і 60-64 роки ( $p > 0,05$ ) статистично значимих розходжень не мають. Проте тенденція до збільшення рівноважних концентрацій, а та-



Таблиця 2

**Рівень ET-1 у плазмі крові в залежності від стадії ВЛГ**

Стадія ВЛГ	ET-1, пг/мл
Транзиторна ВЛГ, n=9	5,03±0,90*
Стабільна ВЛГ без СН, n=32	7,45±2,91**
Стабільна ВЛГ з СН, n=12	13,67±1,99***
Контроль, n=10	4,01±0,87

Примітка: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  — достовірність змін в порівнянні з контрольною групою.

кож пряма середньої сили кореляційного зв'язку ( $r=0,48$ ,  $p < 0,05$ ) свідчать про залежність фармакокінетики ніфедипіну GITS від віку пацієнтів.

З метою оцінки ролі ET-1 у механізмах регуляції судинного тону у хворих на ВЛГ визначали рівень ET-1 у плазмі крові. Так, у хворих на транзиторну ВЛГ (табл. 2) рівень ET-1 був статистично значимим і не відрізнявся від контрольної групи, хоча мав деяку тенденцію до збільшення ( $p > 0,05$ ). При порівнянні рівнів ET-1 у хворих на стабільну ВЛГ з контрольною групою спостерігали достовірне розходження ( $p < 0,05$ ). У порівнянні з I групою рівень ET-1 був недостовірно вищим ( $p > 0,05$ ). При приєднанні СН спостерігали достовірне збільшення рівня ET-1 як у порівнянні з групою контролю ( $p < 0,001$ ), I групою ( $p < 0,001$ ), так і з II групою ( $p < 0,01$ ). При цьому абсолютні значення вмісту ET-1 виявилися підвищеними у переважній більшості хворих на стабільну ВЛГ, що супроводжується СН.

Таким чином, показане підвищення рівня ET-1 у хворих на ХОБ з ВЛГ, причому ступінь збільшення зростає при прогресуванні ВЛГ. Кореляційний аналіз виявив високостовірний, середньої сили, такий, що наближається до тісного, позитивний зв'язок між вмістом ET-1 і сТЛА ( $r=+0,61$ ;  $p < 0,01$ ). Наведені дані свідчать, що у хворих на ВЛГ зі зростанням ТЛА відзначається збільшення рівня ET-1 у плазмі.

У 10 хворих на стабільну ВЛГ визначався вміст ET-1 у динаміці лікування ніфедипіном GITS. Аналіз даних виявив статистично

значиме зниження рівня ET-1  $7,21 \pm 2,99$  пг/мл, у динаміці лікування  $5,71 \pm 0,90$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), що свідчить про вплив пролонгованого БКК на ендотеліозалежні механізми вазоконстрикції у даної категорії хворих.

Результати дослідження після проведеного курсу терапії ніфедипіном GITS показують, що достовірні зміни об'ємних показників лівого шлуночка не спостерігалися, хоча при стабільній ВЛГ зі СН спостерігали тенденцію до зниження КСО (табл. 3).

Аналіз даних свідчить про те, що ніфедипін GITS не чинить істотного впливу на ЧСС і СІ; не відзначений також кореляційний зв'язок між ЗПОС і СІ, що є свідченням мінімальної активації симпатoadреналової системи у відповідь на вазодилатацію.

Вірогідно знижувалися показники сРАТ, сРТЛА, ЗЛОС, а в III групі і показник ЗПОС, що вказує на вазодилатацію як у великому, так і в малому колі кровообігу, і забезпечує зменшення післянавантаження для обох шлуночків.

В усіх групах після проведеного лікування показник  $pO_2$ ,  $pCO_2$  вірогідно не змінювалися. Проте, у I групі, і менш виражено в II групі, спостерігалось виразне зниження  $pO_2$ , що можна розцінити як зниження артеріальної оксигенації внаслідок порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень; значення  $pCO_2$  у цих групах вірогідно не змінювалося.

Зниження сТЛА, сАТ і зменшення ЗПОС під впливом курсової терапії знаходяться в кореляційному зв'язку, що свідчить про вазодилатуючий ефект дос-

ліджуваного препарату на артеріальні судини малого і великого кола кровообігу.

Під дією ніфедипіну GITS недостовірно знижувався тону, збільшувалися ємнісні параметри венозних судин. Периферичний кровоток, обумовлений у судинах передпліччя, незважаючи на зниження АТ, не тільки не зменшувався, але й навіть значимо збільшувався. Таке явище може відбуватися за умови значного збільшення просвіту артерій, що перевищує за своїм гемодинамічним значенням зниження артеріального тиску. Відомо, що локальний судинний опір бере участь у формуванні ОПСС. Ми спостерігали однакову динаміку зниження показника периферичного артеріального кровотоку і ЗПОС після прийому ніфедипіну GITS.

Під впливом терапії ніфедипіном GITS у хворих на стабільну ВЛГ відбувається істотна якісна перебудова кореляційної структури (ПКР = 60,0%). У структурі зв'язків показників після лікування зменшується кількість кореляцій у порівнянні з такими до лікування, у зв'язку з чим КЛю структури знижується до 14,3%. Спостерігається посилення домінування внутрішньосистемної інтеграції гемодинамічних показників. Слабшає значення ET-1 як системоутворюючого показника, але повне руйнування провідної патогенетичної домінанти не відбувається (КЛЕТ-1 = 28,6%).

Дані аналізу свідчать про посилення компенсаторних можливостей функціональної гемодинамічної системи, яка узгоджується з клінічними даними і підтверджує високий терапевтичний ефект ніфедипіну GITS у хворих на стабільну ВЛГ.

Необхідно відзначити, що позитивна динаміка в змінах досліджених показників найбільш виражена у хворих зі стабільною стадією ЛГ без декомпенсації і з декомпенсацією кровообігу. Насторожує погіршення оксигенації крові внаслідок порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень, які розвиваються на фоні вираженої вазодилатації, що, без-



Таблиця 3

**Показники гемодинаміки та газовий склад крові у хворих на ВЛГ при лікуванні  
ніфедипіном GITS ( $M \pm m$ )**

Показники	Транзиторна ВЛГ, n=10		Стабільна ВЛГ, n=16		Стабільна ВЛГ з СН, n=13	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЧСС, уд./хв.	76,0±8,11	77,6±5,72	77,19±8,53	76,56±7,17	80,69±8,29	77,54±7,56
КСО, мл	48,22±12,87	47,12±12,59	51,76±12,56	48,7±11,38	60,93±12,24	51,2±13,3
ҚДО, мл	112,5±20,72	108,7±17,21	119,9±16,51	116,4±15,4	111,2±11,57	108,9±12,73
УО, мл	64,26±16,18	61,57±16,51	68,17±9,3	67,73±9,33	50,31±8,54	57,72±6,25
МОК, л/хв.	4,86±0,118	4,73±0,113	5,27±0,96	5,18±0,86	4,05±0,77	4,47±0,66
СІ, л/хв./м <sup>2</sup>	2,36±0,57	2,08±0,59	2,84±0,59	2,81±0,58	2,18±0,42	2,41±0,36
ФВлш, %	56,87±8,81	56,27±10,27	57,35±7,12	58,61±6,93	45,21±7,67	53,33±7,47
Vcf, с <sup>-1</sup>	1,41±0,211	1,43±0,38	1,21±0,25	1,22±0,44	1,04±0,25	1,31±0,41
сАТ, мм рт.ст.	132,5±11,12	126±9,07*	137,0±8,48	119,4±3,09*	138,8±8,51	124,2±7,49*
дАТ, мм рт.ст.	82,5±9,20	76,5±7,01*	82,6±7,15	72,5±3,65*	86,92±6,81	74,23±7,36*
ЗПОС, дин·с·см <sup>-5</sup>	1755±609,8	1658±401,1	1625±382,2	1422±232,2	2152±408,3	1712±34,7*
сТЛА, мм рт.ст.	27,42±1,69	19,39±1,39*	53,24±11,53	42,51±8,33*	55,24±11,22	39,12±11,56*
ЗЛОС, дин·с·см <sup>-5</sup>	248,4±82,97	133,9±32,6*	506,1±155,2	396,9±151,9*	702,1±221,0	376,0±165,1*
Т, с	0,114±0,03	0,098±0,05*	0,161±0,009	0,144±0,007*	0,164±0,011	0,147±0,013*
Е, с	0,373±0,041	0,324±0,072	0,38±0,014	0,373±0,028	0,334±0,023	0,287±0,066
ІНМ, %	23,69±1,95	23,96±5,55	29,48±0,41	27,29±1,46	32,91±1,89	34,76±5,33*
V <sub>max</sub> , Ом/с	1,965±0,92	1,627±0,796	1,73±1,34	2,29±1,71	2,18±1,58	2,57±1,25
V <sub>ср.м.</sub> , Ом/с	0,568±0,344	0,959±0,595	0,638±0,419	0,514±0,43*	0,656±0,462	0,735±0,316*
pO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	65,08±4,16	62,3±6,04	60,81±6,07	66,13±7,24*	57,91±3,05	60,07±4,33*
pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	33,21±3,6	37,13±1,658	37,05±4,71	36,59±3,19	38,64±4,29	39,63±3,11
ВТ, мм/мл на 100 г тк./хв.	27,81±6,93	20,48±2,1	27,8±4,49	26,21±2,72	29,36±2,425	24,96±4,348
ОШКс, мл на 100 г тк./хв.	3,44±0,23	3,95±0,22	3,05±0,38	4,15±0,42*	3,001±0,188	4,091±0,593*
ОШКрг, мл на 100 г тк./хв.	21,96±2,91	26,67±1,03	15,7±2,93	24,42±3,97*	13,75±1,468	22,11±4,954*

\*p<0,05 — достовірність змін в порівнянні з контрольною групою.

сумнівно, ставить під сумнів доцільність зниження тиску в легеневій артерії у хворих з лабільною стадією ЛГ і буде обмежувати застосування препарату у даній категорії пацієнтів.

У групі хворих на ВЛГ зі СН спостерігали значний гемодинамічний ефект ніфедипіну GITS, але недостатній для застосування у вигляді монотерапії.

Клінічні дані свідчать про доцільність застосування ніфедипіну GITS для тривалої терапії хворих на ВЛГ без ознак СН. Мінімальна активація симпатoadреналової системи, нормалізація структурно-функціональних

характеристик міокарда, підвищення скорочувальної функції серця, адекватний гіпотензивний ефект, істотне зниження тиску в легеневій артерії, відсутність погіршення вентиляційно-перфузійних співвідношень у хворих даної групи вигідно відрізняють препарат від інших дигідропіридинів.

Таким чином, під впливом терапії ніфедипіном GITS відзначається зниження змісту вазоконстриктора ЕТ-1. На підставі цього можна говорити про сприятливий вплив пролонгованого БКК на механізми ендотеліальної вазоконстрикції. Зни-

ження рівня ЕТ-1 при терапії БКК сприяє дилатації кровоносних судин, завдяки чому поліпшується кровоток у малому колі, знижується легеневий судинний опір, що сприяє нормалізації газообміну.

#### ВИСНОВКИ

1. ВЛГ характеризується підвищенням рівня ЕТ-1, що прямо корелює з ТЛА.

2. З'ясовано, що після однократного прийому всередину 30 мг ніфедипіну GITS концентрації ніфедипіну в плазмі крові хворих на ВЛГ прагнуть до середніх рівноважних значень, що розрізняються в залежності від



наявності або відсутності ознак СН.

3. Аналіз гемодинамічних параметрів до і після 4-тижневого курсу терапії ніфедипіном GITS показав високу ефективність цього препарату як гіпотензивного агента, здатного поліпшувати стан

гемодинаміки з мінімальною активацією симпатoadреналової системи у відповідь на вазодилатацію.

4. Під впливом ніфедипіну GITS у хворих на стабільну ВЛГ відбувається істотна перебудова характеру зв'язків, знижується

ступінь інтеграції між гемодинамічними параметрами і рівнем ET-1, з чого випливає, що позитивний вазодилатуючий ефект ніфедипіну GITS частково пов'язаний зі здатністю препарату знижувати рівень вазоконстриктора ET-1.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н. //Укр. мед. часопис. — 1999. — №2/10. — С. 74-78.
2. Палеев Н.Р., Царькова Л.Н., Черейская Н.К. //Кардиология. — 1985. — №10. — С. 58-63.
3. Angerio A.D., Kot P.A. //Heart Lung. — 1997. — Vol. 26. — P. 299-304.
4. Malik A.S., Warshawsky S., Lehrman S. //Arch. Intern. Med. — 1997. — № 20(2). — P. 621-625.
5. Naruse M., Tanabe A., Seki T. et al. //J. Hypertens. — 1999. — Vol. 17, № 1. — P. 53-60.
6. Phillips B.G., Bauman J.L., Schoen M.D. et al. //Am. J. Cardiol. — 1996. — № 20(2). — P. 996-999.
7. Stewart D.J., Levy R.D., Cernacek P., Langleben D. //Ann. Int. Med. — 1991. — Vol. 114. — P. 464-469.

Адреса для листування: 330035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Тел. (0612) 99-54-16.  
Запорізький державний медичний університет

Надійшла до редакції 20.06.2000 р.

## Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про побічну дію препарату **“Енап”** (табл. по 0,01 г) виробництва компанії **“KRKA”** (Словенія)

У хворого 68 років на ренальну артеріальну гіпертензію після застосування в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнт отримував но-шпу, нітрогліцерин та трентал) препарату **“Енап”** перорально по 0,01 г на добу на третій день з'явилися скарги на сухий кашель. Препарат не відміняли, корекцію дози не проводили, додаткову фармакотерапію не призначали. Після завершення курсу лікування вищезазначені побічні явища зникли без наслідків.

В анамнезі хворого відзначена алергія на антибіотики групи пеніциліну.

Інформація надійшла від Вінницького регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про виникнення будь-яких незвичайних реакцій при застосуванні препарату **“Енап”** просимо обов'язково повідомляти Центр побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України за адресою: 03151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5. Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска АМН України, відділення клінічної фармакології — Відділ фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України.

Тел. (044) 271-75-55.



## ЗАСТОСУВАННЯ АНТИКОАГУЛЯНТІВ ПРИ КАРДІОЕМБОЛІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

О.Є.Дубенко

Харківська медична академія післядипломної освіти

*Ключові слова: кардіоемболічний інсульт; фібриляція передсердь; антикоагулянти; геморагічна трансформація*

*Проведений аналіз досліджень ефективності застосування антикоагулянтів у профілактиці і лікуванні кардіоемболічних інсультів з оцінкою ризику розвитку геморагічної трансформації інфаркту мозку. Призначення гепарину не раніше ніж через 36 годин після розвитку кардіогенної емболії за відсутності геморагічного інфаркту при магнітно-резонансній томографії дозволить знизити ризик геморагічної трансформації. Стратегія попередження інсультів у хворих з фібриляцією передсердь повинна включати превентивну терапію антикоагулянтами непрямої дії.*

У загальній структурі гострих порушень мозкового кровообігу кардіогенна емболія судин мозку має велику питому вагу і є причиною розвитку 15-30% усіх ішемічних інсультів [2]. Основним за частотою фактором ризику є фібриляція передсердь (ФП). Доведено, що у хворих з ФП ризик цереброваскулярних порушень в п'ять-шість разів вище, ніж у хворих з синусовим ритмом [16], а при ФП, пов'язаною з ревматичним ураженням мітрального клапану, — у 18 разів [4]. Ризик розвитку інсульту при неклапанній ФП збільшується з віком і у людей старше 75 років зростає до 10% [13].

Найважливішим практичним завданням є розробка ефективних засобів попередження і лікування кардіогенних емболій, для вирішення якого на сьогодні за кордоном продовжуються контролюємі перспективні дослідження. Одним з центральних питань лікування і профілактики кардіоемболічних інсультів (КЕІ) є призначення антикоагулянтів, однак питання про термін і вибір препаратів залишаються дискусійними.

В якості основного антитромботичного профілактичного за-

собу при клапанній і неклапанній ФП рекомендується прийом непрямого антикоагулянта варфарину. Відмічене зменшення ризику КЕІ на 66% при наявності внутрішньочерепної геморагії 0,3% [6]. Дослідження ефективності аспіріну при неклапанній ФП показало, що прийом 325 мг аспіріну на день зменшує ризик виникнення мозкових тромбоемболій на 42%. Аспірин рекомендується призначати особам, які мають протипоказання щодо лікування варфарином, а також молодим хворим з пароксизмальною формою ФП [1]. При порівнянні ефективності варфарину та аспіріну у багатоцентровому рандомізованому дослідженні у 1100 пацієнтів було встановлено, що у хворих старше 75 років для профілактики інсульту перевагу слід надавати аспіріну в дозі 325 мг на добу. Ризик розвитку внутрішньочерепної кровотечі згідно з цим дослідженням складав 0,8% [10]. З іншого контролюємого рандомізованого дослідження видно, що варфарин знижує ризик інсульту на 68% і особливо рекомендується літнім хворим з ФП, які мають також інші клінічні та ехокардіографічні

фактори ризику, такі як розширення лівого передсердя, дискінетичні сегменти міокарда лівого шлуночка, внутрішньосерцеві тромби [7].

У відношенні строків призначення антикоагулянтів при гострому КЕІ немає єдиної думки, що пов'язано з питанням ризику крововиливу в осередок інфаркту.

Геморагічна трансформація інфаркту мозку часто спостерігається при комп'ютерно-томографічному скануванні і магнітно-резонансній томографії мозку у підгострій фазі ішемічного інсульту. Геморагічна трансформація (ГТ) є характерною ознакою емболії судин мозку і розвивається у 15-25% випадків КЕІ [14]. У більшості випадків ГТ супроводжується клінічним погіршенням, а також чинить вплив на перебіг і вихід з інсульту [15]. ГТ є динамічним процесом і може виникати не тільки в ранні строки після інсульту (на протязі 2-4 днів), але й у більш пізні. Знизити ризик розвитку ГТ дозволить призначення гепарину не раніше, ніж через 36 годин після розвитку інсульту [12]. І все ж таки у більшості хворих на емболічний інфаркт мозку ГТ частіше розвивається у строки до 48 годин. Трансформації сприяють великі розміри інфаркту і раннє призначення великих доз антикоагулян-



Таблиця

**Частота розвитку геморагічної трансформації  
у хворих з кардіоемболічним інсультом  
на фоні фібриляції передсердь**

Хворі з КЕІ	Частота розвитку ГТ
Хворі, які не отримували гепарин (n=101)	22 (21,8%)
Хворі, які отримували гепарин (n=51)	11 (21,5%)
Разом: n=152	33 (21,7%)

тів [9]. Тому, при великих емболічних інфарктах для зниження ризику виникнення внутрішньомозкових геморагій рекомендується призначення антикоагулянтів не раніше ніж через 48 годин після розвитку КЕІ за умови, що методи нейровізуалізації не виявляють геморагічний характер інфаркту.

Широке застосування антитромботичної і тромболітичної терапії значно підвищує ризик церебральної геморагії. В багатоцентровому європейському дослідженні був вивчений розвиток ГТ, як критичного ускладнення тромболітичної терапії, у 310 хворих, 156 з яких лікували стрептокіназою. Було доведено, що у хворих, яких лікували стрептокіназою, ГТ розвивалась удвічі частіше [5]. Розвиток геморагічного інфаркту пов'язують з тромболітичною терапією тому, що тромболізис швидко поліпшує реперфузію. Посилення перфузії в ішемізованій зоні після реканалізації тромбоемболу або міграції емболу є одним з основних механізмів ГТ [11].

Таким чином, враховуючи небезпеку ГТ і пов'язаного з нею погіршення перебігу інсульту, призначати антикоагулянти не реко-

мендується в перші 48 годин, особливо при великих інфарктах мозку.

З іншого боку, існування "терапевтичного вікна", яке зберігається від 6 до 48 годин, диктує необхідність проведення найбільш інтенсивної патогенетично спрямованої терапії саме в перші часи інсульту, що дозволить зберегти нейрони в зоні "ішемічної напівтіні", яка оточує зону інфаркту [3]. З урахуванням наведених даних найбільш доцільним у лікуванні гострої фази КЕІ може бути застосування низькомолекулярних гепаринів. Особливістю антикоагулянтної дії низькомолекулярних гепаринів є інгібування активованого фактора X і в значно меншому ступені інгібування тромбіну. В зв'язку з цим вони не викликають дефіциту тромбіну, який є причиною геморагічних ускладнень, і таким чином ризик кровотечі знижується. В дослідженні R.Кау і співавт. [8] було доведено, що застосування надрупарину у 312 хворих з ішемічним інсультом запобігало смерті або інвалідності кожного п'ятого хворого.

Аналіз частоти розвитку ГТ був проведений нами у 152 хво-

рих з ішемічним інсультом, який розвинувся на фоні ФП. Неклапанна ФП була у 109 хворих, клапанна ФП на фоні ревматичної мітральної недостатності — у 43 пацієнтів. Усім хворим проводилась магнітно-резонансна томографія (МРТ) мозку на апараті "Образ-1" з використанням T1 і T2 зважених зображень. У 58 померлих проводилось патолого-анатомічне дослідження. ГТ спостерігалась у 33 (21,7%) хворих. При цьому частота ГТ, виявлена на розчині, була дещо вищою (24,1%), ніж при МРТ-дослідженні (20,2%). Гепарин входив до складу комплексної терапії інсульту у 51 хворого. Гепарин вводили підшкірно кожні 6 годин в загальній дозі 20000 одиниць на добу на протязі 7 діб. Аналіз результатів показав відсутність вірогідної різниці в частоті розвитку ГТ за даними МРТ і патолого-анатомічного дослідження в групі хворих, які отримували гепарин, у порівнянні з хворими, у яких гепарин не входив до складу комплексної терапії (див. табл.).

Однак, враховуючи літературні дані, терапію гострої фази КЕІ із застосуванням антикоагулянтів прямої дії слід проводити з урахуванням ризику розвитку ГТ.

Таким чином, у вирішенні проблеми терапії і профілактики КЕІ ключовим питанням є призначення антикоагулянтів. Для профілактики повторних КЕІ перевага надається антикоагулянтам непрямої дії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Atwood J.E., Albert G.W. //Harz. — 1993. — Vol. 18. — P. 27-38.
2. Cardiogenic brain embolism: The second report of the cerebral embolism task force //Archives of neurology. — 1989. — Vol. 46, №7. — P. 727-743.
3. Fisher M., Garsia J.H. //Neurology. — 1996. — Vol. 47. — P. 884-888.
4. Halperin J.L., Hart R.J. //Stroke. — 1988. — Vol. 19, №8. — P. 937-941.
5. Jaillard A., Cornu C., Durieux A. et al. //Stroke. — 1999. — Vol.30, №7. — P. 1326-1332.
6. Kahn J.K. //Postgrad. Med. — 1992. — Vol. 92. — P. 119-124.
7. Kalra L., Perer I., Melbourn A. //Stroke. — 1999. — Vol. 30, №6. — P. 1218-1222.
8. Kay R., Wong R.S., Yu Y.L. et al. //New Engl. J. of Medicine. — 1995. — Vol. 333, №24. — P. 1588-1593.



9. Larrue V., Von Kummer R., De Zoppo G., Bluhmki E. //Stroke. — 1997. — Vol. 28, №5. — P. 957-960.
10. Logan W.R. Warfarin compared to Aspirin in Atrial Fibrillation: Design and Patients Characteristics of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) II Study //Second World Congress of Stroke. Abstr. — Washington, 1992. — P. 29.
11. Motto C., Ciccon A., Aritzu E. et al. //Stroke. — 1999. — Vol. 30, № 4. — P. 761-764.
12. Moulin T., Crepin-Leblond T., Chopord J.L., Bogousslavsky J. //Eur. Neurol. — 1994. — Vol. 34. — P. 64-77.
13. Sudlow M., Thomson R., Thwaites B. et al. //Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 1167-1171.
14. Sherman D.G. Update in Stroke Prevention with Atrial Fibrillation //Second World Congress of Stroke. Abstr. — Washington, 1992. — P. 14.
15. Toni D., Fiorelli M., Bastianello S. et al. //Neurology. — 1996. — Vol. 46. — P. 341-345.
16. Wolf, Abbott R.D., Kannel W. B. //Stroke. — 1991. — Vol. 22. — P. 983-988.

Адреса для листування: 61176, м. Харків,  
вул. Корчагінців, 58. Тел. (0572) 11-74-97.  
Харківська медична академія  
післядипломної освіти

Надійшла до редакції 18.11.1999 р.

### **Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України**

Про зміни в інструкції для медичного застосування препарату **“Координакс”** (“Цизаприд”, табл. по 0,005 та 0,010 г) виробництва фірми “Янссен Фармацевтика НВ” (Бельгія)

Згідно з інформацією, що надійшла від СП ЗАТ “Інтерфарма-Київ”, яка представляє фармацевтичну компанію “Янссен Фармацевтика НВ” (Бельгія) в Україні, Управлінням з нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) опубліковане застереження, що передбачає посилення контролю за призначенням цизаприду пацієнтам, які мають або підозрюються на наявність факторів ризику у відношенні виникнення серцевої аритмії. У зв'язку з цим фірма “Янссен Фармацевтика НВ” вносить більш жорсткі вимоги (див. виділений шрифт) до інструкції з медичного застосування препарату “Координакс” (“Цизаприд”) у розділ *“Особливості застосування”* щодо *“... ретельного обстеження перед призначенням цизаприду на наявність серйозних захворювань серця в анамнезі, включаючи (крім зазначеного раніше) дисфункцію синусового вузла, випадки раптової смерті в сімейному анамнезі, факторів ризику виникнення електролітного дисбалансу, який спостерігається у пацієнтів, що приймають діуретики, які виводять калій, асоційованого з прийомом інсуліну пацієнтами в гострому стані або пацієнтами, у яких спостерігається неспинне блювання та/або діарея. Для таких пацієнтів, як частина обстеження перед призначенням цизаприду, повинні бути виконані ЕКГ, оцінка рівнів електролітів у сироватці крові (калію та магнію) та функції нирок. Очікувані терапевтичні переваги повинні розглядатись з урахуванням потенційного ризику, цизаприд слід використовувати лише під відповідним медичним контролем. Пацієнтам з QTc>45 мс або з відхиленням електролітного балансу не слід призначати цизаприд (див. “Протипоказання”).*

Деякі уточнення внесені також до розділу *“Взаємодія з іншими лікарськими засобами”*. Вони стосуються ризику виникнення (крім подовження інтервалу QT) *серцевої аритмії, включаючи шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків, torsade de pointes* при сумісному застосуванні цизаприду з препаратами, які пригнічують ферменти родини цитохромів P450 3A4.

У зв'язку з цим просимо брати до уваги зміни, внесені до інструкції щодо медичного застосування препарату “Координакс” (цизаприд) виробництва фірми “Янссен Фармацевтика НВ” (Бельгія).



# ВЕГЕТАТИВНІ КРИЗИ ТА НЕВІДКЛАДНА ДОПОМОГА ПРИ НИХ У ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ

*О.І.Майстренко*

Харківська медична академія післядипломної освіти

*Ключові слова: ліквідатори наслідків аварії на ЧАЕС; вегетативні пароксизми; дисциркуляторна енцефалопатія*

На базі Харківського обласного спеціалізованого диспансеру радіаційного захисту населення був проведений комплекс досліджень, який включав детальне вивчення скарг і анамнезу хворих, неврологічне обстеження в динаміці, дослідження вегетативного статусу, КТ (вибірково), ЕХО-ЕС, РВГ, РЕГ фонові та після проби з нікотиною кислотою, ЕКГ. У результаті проведених досліджень були виявлені найбільш інформативні ознаки для прогнозування розвитку вегетативних кризів, які є частим патологічним станом і проявляються структурними (зовнішня, внутрішня та змішана гідроцефалія, ознаки атрофії кори головного мозку, ланки розрідження мозкової тканини переважно паравентрикулярної локалізації) та функціональними (вегетативні розлади, порушення вищих інтегративних функцій, вестибуло-атактичний синдром) розладами, що необхідно враховувати при призначенні лікування і вирішенні експертних питань.

У теперішній час дискутується питання про причини розвитку дезадаптації центральної нервової системи (ЦНС) при гострих та хронічних психоневрологічних порушеннях у ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) та населення, яке мешкає на забруднених територіях.

Деякі автори [1, 2, 5, 7] вказують на провідну роль психічних факторів, інші стверджують, що головним у розвитку патології головного мозку є дія на нього іонізуючого випромінювання з подальшим формуванням післярадіаційної енцефалопатії [3, 4, 6, 8-13].

Метою нашої роботи було вивчення частоти виникнення клінічних проявів та надання невідкладної допомоги при вегетативних кризах у ліквідаторів аварії на ЧАЕС.

## Матеріали та методи

Нами було досліджено 120 хворих на базі Харківського обласного спеціалізованого диспансеру

радіаційного захисту населення (ОСДРЗН) віком від 30 до 55 років, з них чоловіків — 93 (77,3%), жінок — 27 (22,7%). Із загальної кількості ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС — 104 особи (87%), переселенців з населених пунктів з підвищеним рівнем радіаційного забруднення було 16 осіб (13%). Доза отриманого опромінення згідно з документами, які хворі мали при собі, складала від 4,8 до 25 Рентген.

Комплекс досліджень включав: детальне вивчення скарг та анамнезу хворих, неврологічний огляд у динаміці, дослідження вегетативного статусу (дермографізм, проба "білої плями", рефлекс Даніні-Ашнера, проба 30-хвилинного стояння), КТ (вибірково), ЕХО-ЕС, РВГ, РЕГ. Проводилося дослідження для виявлення ознак вегетативних порушень (за Вейном).

## Результати та їх обговорення

Вегетативні кризи неепілептичного характеру були відзначені

під час перебування у стаціонарі у 43 (35,8%) хворих (табл.).

Причини, які провокують ці напади, — фізичне та емоційне перенавантаження, зміна погоди, довга перерва у вживанні їжі. У багатьох хворих кризи виникали 1-2 рази на місяць. Напад розгортався протягом 10-15 хв. і тривав впродовж 1-2 год. Клінічна картина визначалася структурою кризу. Іноді хворі скаржилися на провісники кризи — млявість, слабкість, розбитість, тривогу, неприємні відчуття за грудиною. Частіше початок кризи був загальним, а потім приєднувались симпатичні прояви. Симпто-адреналові кризи починались із застуди, тахікардії, заміління та похолодання кінцівок, а загальні — з ядухи, "припливу жару до обличчя", брадикардії, головного болю (розпирання), неприємних відчуттів у епігастрії, почуття страху, збудження, різкої загальної слабкості.

При дослідженні хворих під час кризи були встановлені зміни як з боку анімальної, так і вегетативної нервової системи — горизонтальний ністагм, зміна ши-



Таблиця

## Структура вегетативних кризів неепілептичного характеру

Структура пароксизму	Кількість хворих	%
Симпатичний	17	39,5
Парасимпатичний	5	11,6
Змішаний	21	48,9
Разом	43	

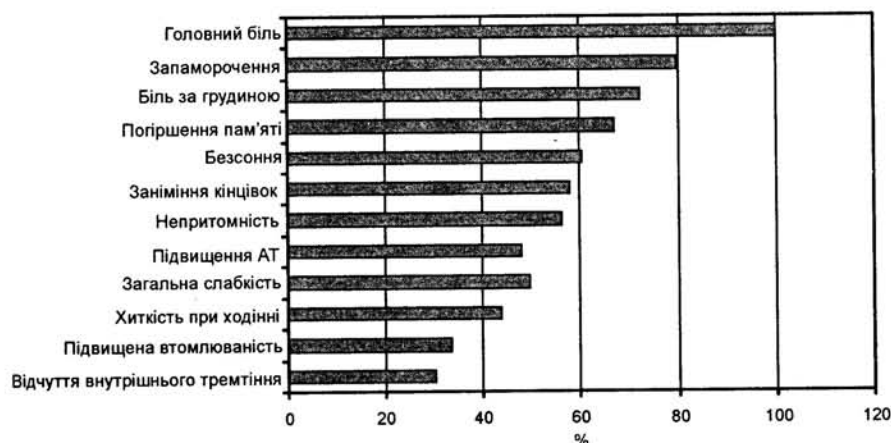


Схема. Скарги хворих з вегетативними кризами в міжпадний період

рини очних щілин, у частини хворих з'являлись патологічні стопні знаки та чітка анізорефлексія, чутливі порушення за типом гемігіпестезії, хиткість у позі Ромберга.

У хворих з симпато-адреналовими кризами відмічалась різка блідість обличчя, підвищення артеріального тиску до 200/120 мм рт.ст., прискорення пульсу до 140-110 уд./хв., пітливість, "гусяча шкіра", підвищення температури до 38°C.

При дослідженні рефлексу Даніні-Ашнера визначалась його симпатична спрямованість. З боку вісцеральних органів визначалась глухість серцевих тонів, гіпоксія міокарду на ЕКГ.

Вагальні кризи проявлялися гіперемією шкірного покриву, брадикардією (до 60-45 уд./хв.), які супроводжувались відчуттям "завмирання" в області серця, гіпотонією (90-80, 60-55 мм рт.ст.). В усіх хворих спостерігалась різка пітливість, вагальна спрямованість рефлексу Даніні-Ашнера; з боку вісцеральних органів — напади ядухи, сповільнене, глибоке дихання (до 10-15 за 1 хв.) та травні порушення (посилення перистальтики, метеоризм).

Змішані пароксизми включали одночасно або по чергові усі описані вище прояви. Період виходу зі стану пароксизму, незалежно від його структури, продовжувався від 1 до 2-4 годин. У цей період хворі скаржилися на різку слабкість, млявість, розбитість, головний біль, непріємні відчуття за грудиною, пітливість, почуття страху смерті, сонливість (схема).

У результаті проведених досліджень було виявлено, що найбільш інформативними для прогнозування розвитку вегетативних кризів є вік хворих (30-50 років), гідроцефалія 3-го шлуночка (за результатами КТ та ЕХО-ЕС), зміна судинного тону, а також парадоксальні реакції на введення нікотинної кислоти за даними РЕГ та РВГ у хворих зі спотвореним та різко позитивним типом реакції при пробі Даніні-Ашнера. Майже 90% хворих з кризами не витримують пробу 30-хвилинного стояння. Зміни на ЕЕГ визначали переважно в структурах лімбіко-гіпоталамо-ретикулярного комплексу. При цьому реєструються  $\Theta$ -спалахи, пароксизми  $\alpha$ -хвиль, гострих хвиль та ком-

плексів пік—хвиля, білатерально-синхронні і гіперсинхронні комплекси  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\Theta$ -хвиль.

У 16% досліджених пацієнтів при функціональних навантаженнях (гіпервентиляції, низькочастотній фотостимуляції) на фоні генералізованої  $\Theta$ - та  $\delta$ -активності виникають гіперсинхронні пароксизми комплексів пік—хвиля, гострих коливань, а у деяких — високовольтна судомна активність, яка поширюється по всій корі головного мозку. Крім пароксизмальних змін у хворих реєструється порушення біоелектричних процесів, які мають стаціонарний характер, що проявляється у вигляді генералізованої десинхронізації біотоків або ж синхронізації і гіперсинхронізації  $\alpha$ -хвиль, особливо у лобно-скроневих відділах мозку. У ряді випадків ЕЕГ набуває дезорганізованого характеру. Ці дослідження свідчать про існування у хворих фокальних змін іритативного характеру, переважно в субкортикальних (в основному в лімбічних і гіпоталамічних структурах) та базально-скроневих відділах головного мозку.

Незалежно від виду пароксизму застосовували психофізіологічні засоби допомоги (релаксацію, перехід на діафрагмальне дихання, викликаючи рефлекс Герінга-Брейера, та зниження активності ретикулярної формації, "дихання в мішок", що перешкоджає втраті  $\text{CO}_2$  при гіпервентиляції), внаслідок чого напади з симпатичною, парасимпатичною та змішаною структурою припинялися відповідно у 4 (9,3%), 1 (2,3%) та 7 (16,3%) хворих. Якщо через 5-10 хвилин криз не припинявся, вводили діазепам, реланіум або лоразепам в/м'язово у середньотерапевтичних дозах. При клінічних ознаках підвищення симпатичного відділу вегетативної нервової системи також призначали симпатолітичні препарати (резерпін, раунатин) у комбінації зі спазмолітиками (но-шпа, папаверин, дібазол) та гангліоблокатори (пахікарпін, гідрохлорид або ганглерон). При підвищенні тону парасимпатичного



відділу вегетативної нервової системи застосовували холінолітики (атропіну сульфат, препарати красавки — белоїд, белатамінал). Через 15-30 хвилин напад припинявся при симпатичній структурі пароксизму у 12 хворих (27,9%), при парасимпатичній — у 4 пацієнтів (9,3%), при змішаній — у 13 хворих (30,2%). У 2 (4,7%) хворих, з яких один був з симпатичною, другий — зі змішаною

структурою кризи, у зв'язку з відсутністю ефекту були застосовані аміназин та ГОМК.

#### ВИСНОВКИ

Таким чином проведене нами дослідження свідчить про те, що вегетативні кризи є дуже частим патологічним станом у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, який проявляється структурними (зовнішня, внутрішня та змішана гідроцефалія, ознаки атрофії кори

головного мозку, ділянки розрідження мозгової тканини переважно паравентрикулярної локалізації) та функціональними (вегетативні розлади, порушення вищих інтегративних функцій, вестибуло-атактичний синдром) розладами. Усе це необхідно враховувати при призначенні лікування, визначенні прогнозу перебігу захворювання та рішенні експертних питань.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Антонов В.П. Патогенный потенциал Чернобыля: радиогенные и психогенные клинические эффекты, организационные выводы. Актуальные проблемы ликвидации медицинских последствий аварии на ЧАЭС. — К., 1992. — С. 11.
2. Бабенко В.Г., Коваленко А.Н., Чумак А.А. //Вест. АМН. СССР. — 1991. — №11. — С. 14-18.
3. Вінницький О.Р. Післярадіаційна енцефалопатія. — К.: Здоров'я, 1993. — С. 138-140.
4. Волошин П.В., Мищенко Т.С., Здесенко И.В. //Международ. мед. журн. — 1998. — Т. 4, №3. — С. 44-47.
5. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Післярадіаційна енцефалопатія (експериментальні дослідження та клінічні спостереження). — К.: Здоров'я, 1993. — С. 5-17.
6. Дюкова Г.М., Шепелева И.П., Воробьева О.В. //Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. — 1994. — Т. 91, №5. — С. 3-5.
7. Нягу А.И. //Вестник АМН СССР. — 1990. — №11. — С. 31-32.
8. Торубаров Ф.С., Николаев М.К., Чесалин П.В., Шариков Э.Н. //Мед. радиология. — 1991. — №5. — С. 17-19.
9. Asai A., Matsutani M., Kohno T. et al. //Cancer. — 1989. — Vol. 63. — P. 1962-1974.
10. Bernstein M., Marotta T., Stewart P. et al. //J. Neurosurg. — 1990. — №4. — P. 585-593.
11. Fike J.R., Cann C.E., Turowski K et al. //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1988. — Vol. 14. — P. 63-70.
12. Remler M.R., Marcussen W.H., Tiller-Borsich J. //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1986. — Vol. 12. — P. 1965-1969.
13. Stewart P.A., Vinters H.V., Wong C.S. //Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — Vol. 32, №3. — P. 703-711.

Адреса для листування: 61176, м. Харків,  
вул. Корчагінців, 58. Тел. (0572) 30-99-86.  
Харківська медична академія  
післядипломної освіти

Надійшла до редакції 13.01.2000 р.



# ВИВЧЕННЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В КРОВІ ТА ТКАНИНІ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ

Т.Д.Зв'ягінцева, О.Ю.Бичкова\*

Харківська медична академія післядипломної освіти  
Харківський національний університет\*

**Ключові слова:** жовчнокам'яна хвороба; перекисне окислення ліпідів; антиоксидантна система; мультисорб

Висвітлена роль перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і стану антиоксидантної ферментної системи у патогенезі жовчнокам'яної хвороби. Використані сучасні засоби дослідження, що підтверджують вже відомі патофізіологічні відхилення в організмі хворого на холелітіаз, що призводять до значного підсилення ліпопероксидації в крові та тканині печінки. Дослідження проведені у 48 хворих, що страждають на хронічний калькульозний холецистит. Зроблені висновки про те, що ступінь порушення ПОЛ і активності антиоксидантної системи при жовчнокам'яній хворобі значною мірою залежить від тяжкості та тривалості захворювання, а хірургічна корекція холелітіазу не приводить до повної нормалізації показників ПОЛ і антиоксидантної системи, що диктує необхідність проведення патогенетично обгрунтованої антиоксидантної терапії в післяопераційному періоді. В якості одного з можливих препаратів для корекції виявлених порушень автори пропонують препарат "Мультисорб", вивчення антиоксидантної дії якого потребує подальшого поглибленого вивчення.

Вчасне прогнозування, діагностика і лікування жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) та її ускладнень залишаються до нинішнього часу актуальною проблемою гастроентерології, про що свідчить неухильне зростання числа хворих на холелітіаз в усіх вікових категоріях і все ще недостатньо задовільні результати профілактики та лікування даної патології [3, 4, 11, 12].

За останні роки різко зріс інтерес до проблеми перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Вивчення вільнорадикального окислення ненасичених жирних кислот у клітині важливе для розуміння багатьох патологічних процесів і досить часто може виступати як одна з ключових ланок патогенезу розвитку ЖКХ [1, 5, 6].

На сьогодні узвичаєно вважати, що процеси перекисного окислення ненасичених жирних кислот є одним з напрямків обміну ліпідних речовин, які здійснюються у нормальній клітині та значно посилюються при різних патологічних станах. Першими продуктами вільнорадикального окислення ліпідів є гідроперекиси. При розвитку патології утворені перекиси накопичуються, призводячи до серйозних порушень біологічних мембран, а саме, змінюють структуру мембран, і такі їх властивості, як проникність і тривалість ліпід-білкових комплексів, викликають інактивування ферментів, руйнування білків і, отже, викликають зміни функціональної активності мембран.

В організмі поряд з ферментною та неферментною системами вільнорадикального окислення існують різноманітні антиоксидантні системи (АОС), функція яких полягає в підтримці інтенсивності ПОЛ на стаціонарному рівні [2, 9]. Тому вивчення процесів ПОЛ і ферментної ланки захисту клітини дозволяє судити про глибину та міру тяжкості патологічного процесу і ефективність проведеної терапії [7, 9, 10].

Важлива роль у розвитку ЖКХ належить інтенсифікації вільнорадикальних процесів, причому надмірна активація цього процесу відіграє ключову роль в ушкодженні клітини, а накопичення продуктів ПОЛ призводить до значних додаткових порушень в організмі. У зв'язку з цим пошук нових лікарських препаратів, що володіють антиоксидантними властивостями та сприяють збереженню колоїдної стабільності жовчі, є актуальним і своєчасним [5, 8].

**Т.Д.Зв'ягінцева** — доктор мед. наук, професор кафедри гастроентерології Харківської медичної академії післядипломної освіти

**О.Ю.Бичкова** — асистент кафедри внутрішніх хвороб Харківського національного університету



### Показники ПОЛ та АОС у хворих на ЖКХ

Показники	Контрольна група	ЖКХ	P
ГП у плазмі, нмоль/л	152,8±7,3	125,9±3,9	<0,001
ГЛ у плазмі, нмоль/л	19,8±0,7	28,1±0,9	<0,001
ГП в еритроцитах, нмоль/л	25,2±0,8	30,7±1,2	<0,001
ГР в еритроцитах, нмоль/л	5,8±0,2	7,6±0,2	<0,001

Примітка. P — відмінність між показниками двох груп.

Метою роботи було вивчення особливостей реакцій вільнорадикального окислення та характеру порушення функціонального стану ферментів антиоксидантного захисту при ЖКХ та їх корекція.

### Матеріали та методи

Було обстежено 48 хворих на хронічний калькульозний холецистит віком від 26 до 68 років, з них 39 жінок та 9 чоловіків. Тривалість захворювання у 21 хворого складала до 5 років, у 15 пацієнтів — від 5 до 10 років і у 12 хворих — понад 10 років. Діагноз був верифікований на підставі клініко-лабораторних та інструментальних засобів дослідження. У всіх хворих визначали вміст гідроперекису ліпідів (ГЛ) та глутатіонпероксидази (ГП) у плазмі, глутатіонредуктази (ГР) та ГП в еритроцитах; також вивчалася інтенсивність ПОЛ і вміст ГП, ГР, глутатіон-S-трансферази (Г-S-T), глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази (Г-6-ФДГ) та ізоцитратдегідрогенази (ІЦДГ) у біоптатах печінки. Аналогічні показники були вивчені у 25 практично здорових осіб (контроль). Отримані цифрові дані оброблялися способом варіаційної статистики, всі розрахунки оброблялись на персональному комп'ютері за допомогою програми Microsoft Excel.

### Результати та їх обговорення

При аналізі отриманих даних було виявлене вірогідне ( $P<0,001$ ) збільшення вмісту первинного продукту пероксидації ГЛ та зниження активності ГП у плазмі крові хворих у порівнянні з аналогічними показниками у здорових осіб.

В еритроцитах крові хворих на ЖКХ спостерігалася вірогідне ( $P<0,001$ ) збільшення активності ферментів антиоксидантного захисту глутатіонового ряду ГП та ГР в порівнянні з контрольною групою. Як відомо, система глутатіонових ферментів відіграє важливу роль у детоксикації перекису водню шляхом підтримки рівня відновленого глутатіону, що є донором електронів для ферментного руйнування гідроперекисів ліпідів (табл.).

У біоптатах печінки відзначалось збільшення інтенсивності спонтанного ( $1,6\pm0,06$  нмоль/мг) та аскорбатіндукованого ( $2,2\pm0,06$  нмоль/мг) ПОЛ, що характеризує швидкість накопичення вторинного продукту пероксидації — малонового діальдегіду. Також у тканині печінки хворих на холелітіаз було відзначене посилення активності ферментів антиоксидантного захисту: ГП —  $26,9\pm0,8$  нмоль/мг, ГР —  $21,1\pm0,5$  нмоль/мг, Г-S-T —  $475,7\pm9,4$  нмоль/мг, Г-6-ФДГ (ключового мембранозв'язаного ферменту пентозного циклу, активність якого істотно змінюється при деліпідизації мембран) —  $3,9\pm0,1$  нмоль/мг та ІЦДГ —  $130,1\pm3,3$  нмоль/мг.

Описані вище порушення поглиблювалися зі збільшенням тривалості захворювання, що найбільш яскраво виявилось при дослідженні інтенсивності ПОЛ та активності ферментів антиоксидантної системи (ГП, ГР, Г-S-T, Г-6-ФДГ та ІЦДГ) у біоптатах печінки.

Так, у хворих з тривалістю захворювання більше 10 років у порівнянні з хворими, у яких холелітіаз спостерігався не більше

5 років, підвищилася інтенсивність спонтанного (з  $1,4\pm0,07$  до  $2,2\pm0,07$  нмоль/мг,  $P<0,001$ ) та аскорбатіндукованого (з  $1,9\pm0,05$  до  $2,6\pm0,1$  нмоль/мг,  $P<0,001$ ) ПОЛ водночас зі зростанням активності ГП (з  $23,9\pm0,9$  до  $32,4\pm1,4$  нмоль/мг,  $P<0,001$ ), ГР (з  $18,8\pm0,4$  до  $26,5\pm0,5$  нмоль/мг,  $P<0,001$ ), Г-S-T (з  $439,5\pm12,3$  до  $529,9\pm14,3$  нмоль/мг,  $P<0,001$ ), Г-6-ФДГ (з  $3,4\pm0,1$  до  $4,5\pm0,1$  нмоль/мг,  $P<0,001$ ) та ІЦДГ (з  $118,1\pm3,9$  до  $149,6\pm5,0$  нмоль/мг,  $P<0,001$ ).

Показники накопичування продуктів ПОЛ в крові свідчать про те, що ЖКХ супроводжується підсиленням переокислення ліпідів мембран гепатоцитів з підвищенням вмістом у периферійній крові високотоксичних продуктів ПОЛ.

Таким чином, у хворих на ЖКХ спостерігається інтенсифікація ПОЛ, що призводить до надмірного утворення радикалів кисню та прояву їх гепатотоксичної активності. Підвищення активності ферментної антиоксидантної системи можна розглядати як захисну реакцію організму на підвищення вище фізіологічної норми концентрації продуктів вільнорадикального окислення ліпідів.

При обстеженні хворих через один місяць після лапароскопічної холецистектомії вивчення показників ПОЛ та АОС показало, що не відбувається вірогідного відновлення вмісту первинних та вторинних продуктів ПОЛ та активності ферментної ланки антиоксидантного захисту клітини до рівня норми.

У зв'язку з цим виникає необхідність у проведенні патогенетично обгрунтованої антиоксидантної терапії при ЖКХ у післяопераційному періоді.

В якості антиоксидантної терапії у 10 хворих був застосований препарат "Мультисорб", що містить концентрат натуральних активованих харчових волокон (комплекс біополімерів рослинних клітинних стінок, який включає целюлозу, геміцелюлозу, пектинові речовини та лігнін). "Мультисорб" — єдиний на сьогодні вітчизняний препарат харчових



волокон. Цей препарат унікальний завдяки високому вмісту лігніну — біополімеру, що відповідає за сорбцію жовчних (холевих) кислот, сприяє інтенсивному розпаду холестерину. Препарат призначався по 5 г три рази на день протягом 2 тижнів; хворим було проведено по два курси лікування протягом двох місяців. Після проведення курсу лікування у більшості хворих відзначалось поліпшення загального стану, зменшення почуття тяжкості та болю у правому підребер'ї, слабкості та нудоти. При дослідженні крові хворих було виявлене вірогідне зниження концентрації продуктів ПОЛ, підвищення активності ГП у плазмі одночасно зі зниженням активності глутатіонових ферментів в еритроцитах. Отримані дані дають підста-

ву вважати, що фармакологічний ефект препарату зумовлений його антиоксидантною активністю. Однак невелика кількість спостережень не дозволяє нам робити остаточні висновки.

#### ВИСНОВКИ

1. Патологія, що призводить до каменеутворення у жовчному міхурі та жовчних протоках, прискорює перебіг реакцій вільнорадикального окислення ліпідів. Гіперліпопероксидація є важливою ланкою у ряді патофізіологічних процесів при ЖКХ.

2. Виявлене підвищення вмісту ГЛ і зниження активності ГП у плазмі крові та наростання активності ферментної ланки АОС в еритроцитах крові. У тканині печінки хворих на ЖКХ встановлене збільшення вмісту вторинних продуктів ПОЛ та посилення

активності ферментів антиоксидантного захисту (ГП, ГР, Г-S-T, Г-6-ФДГ та ІЦДГ).

3. Глибина та характер порушень показників ПОЛ та ферментної ланки АОС залежать від тривалості та тяжкості захворювання.

4. Хірургічна корекція холелітіазу не приводить до повної нормалізації показників ПОЛ та АОС, що диктує необхідність проведення патогенетично обгрунтованої антиоксидантної терапії у післяопераційному періоді.

5. Для захисту організму при ЖКХ від ушкоджуючого впливу радикалів кисню може бути використаний препарат "Мультисорб", антиоксидантна дія якого підлягає подальшому поглибленому вивченню.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Айрапетянц М.Г. //Вестн. АМН СССР. — 1987. — №8. — С. 76-83.
2. Воскресенский О.Н., Левицкий А.П. //Вопр. мед. химии. — 1970. — №6. — С. 563-568.
3. Дедерер Ю.М., Крылова Н.П., Устинов Г.Г. Желчнокаменная болезнь. — М.: Медицина, 1983. — 176 с.
4. Логинов А.С. //Росс. гастроэнтерол. журн. — 1998. — №3. — С. 48-49.
5. Логинов А.С., Матюшин Б.Н. //Тер. архив. — 1994. — №4. — С. 65-68.
6. Меерсон Ф.З., Пшеничникова М.Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. — М.: Медицина, 1986. — 256 с.
7. Пасиешвили Л.М., Бабак О.Я., Черняк А.Н. //Тер. архив. — 1995. — №2. — С. 43-44.
8. Романкова В.А. //Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — №5. — С. 109.
9. Таджиев И.Я. //Клин. медицина. — 1991. — №7. — С. 70-74.
10. Яковлев Г.М., Кожемякин Л.А., Раков А.Л. и др. //Клин. медицина. — 1988. — №7. — С. 55-58.
11. Cappocaccia L., Ricci G. //Ital. J. Gastroenterol. — 1985. — №4. — P. 773-810.
12. Diehl A.K., Rosental M., Hazuda H.R. et al. //J. Chron. Dic. — 1985. — №8. — P. 1019-1026.

Адреса для листування: 61037, м. Харків,  
пр. Московський, 197. Тел. (0572) 90-54-74.  
Харківська медична академія післядипломної освіти

Надійшла до редакції 23.12.1999 р.



## ПОРУШЕННЯ КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ОБМЕЖЕНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ ТА ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ

I.M.Сербіна

Харківська медична академія післядипломної освіти

*Ключові слова:* обмежена склеродермія; обмін кальцію; комплексна терапія; цинаризин

*Вивчений вплив антагоніста кальцію цинаризину на клінічні прояви та рівень деяких показників кальцієвого обміну (іонізованого кальцію (iCa) та кальмодуліну (КМ) у плазмі крові, кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ) в еритроцитах) у 46 хворих на різні форми обмеженої склеродермії (ОСД). Проведені дослідження довели, що у хворих на ОСД до лікування збільшувалась кількість  $\text{Ca}^{2+}$  в еритроцитах, iCa та КМ — у плазмі крові. Встановлена залежність зміни величин вказаних параметрів від активності та тривалості патологічного процесу. Застосування цинаризину в комплексному лікуванні дерматозу дозволило досягти більш швидкої стабілізації і регресу захворювання, попередити виникнення рецидивів та нормалізувати показники кальцієвого обміну. Одержані результати свідчать про патогенетичну обґрунтованість та перспективність застосування цього препарату в комплексній терапії ОСД. Відзначена необхідність подальшого вивчення використання антагоністів кальцію при ОСД з метою оптимізації методики лікування.*

Склеродермія (СД) є однією з інтригуючих проблем медицини та біології, вивчення якої висвітлює все нові грані клітинно-гуморального взаємозв'язку імунних, мікроциркуляторних і сполучнотканинних порушень, дає можливість визначити сфери застосування і напрямки фармакотерапії.

На теперішній час доведено, що крім фібробластів у розвитку патологічного процесу при СД активну участь беруть ендотелії і гладкі м'язові клітини, Т-лімфоцити і моноцити, тучні клітини і тромбоцити, а міжклітинна кооперація здійснюється за допомогою медіаторних систем, які включають фактори росту, інтерлейкіни тощо [2, 9]. На думку деяких авторів, СД притаманні ознаки "мембранної" патології, які проявляються змінами транспорту іонів кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ), функціонування аденілатциклазної системи і гормонального контролю [6, 10]. Зазначені порушення не тільки

посилюють синтетичну активність фібробластів, імунні розлади і підтримують запалення, але й можуть мати важливе значення в розвитку кальцинозу при СД.

Відома роль  $\text{Ca}^{2+}$  в підтримці життєвих клітинних процесів [3, 7]. Зміна внутрішньоклітинної концентрації вільних  $\text{Ca}^{2+}$  у цитозолі стає пусковим механізмом проліферації та диференціювання клітин, м'язового скорочення і секреції різноманітних біологічно активних речовин, регуляції проникності цитоплазматичних мембран. Завдяки своїм унікальним фізико-хімічним властивостям  $\text{Ca}^{2+}$  є найбільш універсальними посередниками, що пов'язують процеси, які відбуваються на зовнішній поверхні мембрани клітини, з внутрішньоклітинними механізмами [1]. Тригерним механізмом для  $\text{Ca}^{2+}$  стає його поєднання з особливим кальцій-сполучним білком кальмодуліном (КМ), який виконує роль універсального посередника ефектів  $\text{Ca}^{2+}$  і регуля-

тора кальцієвого відтоку з клітини [7]. У нормі для формування клітинної відповіді досить підвищення внутрішньоклітинної концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  від  $10^{-8}$ - $10^{-7}$  до  $10^{-5}$  Моль. Надмірна кількість цього іону в цитозолі дає поштовх перебігу взаємопов'язаних та взаємообумовлених патологічних процесів, які змінюють функціонування багатьох систем і можуть спричиняти розвиток захворювань. У літературі представлені окремі праці, присвячені вивченню порушень обміну кальцію та використанню деяких антагоністів кальцію як периферичних вазодилаторів при системній СД, і відсутні публікації з цих питань при обмеженій СД (ОСД). Пошук нових і використання вже відомих препаратів у новій клінічній сфері є актуальним у зв'язку з недостатньою ефективністю існуючих методів терапії ОСД.

Мета дослідження полягала у вивченні впливу антагоніста кальцію цинаризину на клінічні прояви та рівень деяких показників кальцієвого обміну (іонізованого кальцію (iCa<sup>2+</sup>) та КМ у плазмі



Таблиця

**Динаміка показників обміну кальцію та кальмодуліну у хворих на обмежену склеродермію під впливом терапії**

Періоди обстеження	Група обстежених	Показники		
		iCa <sup>2+</sup> в плазмі, ммоль/л	Ca <sup>2+</sup> в еритроцитах, ммоль/л	КМ в плазмі, нг/л
	Контрольна група	1,16±0,09	0,63±0,08	44,2±2,3
До лікування	I	1,59±0,17	0,85±0,11	55,7±2,8
	II	1,57±0,16	0,87±0,12	56,9±2,5
Після лікування	I	1,47±0,16	0,81±0,12	54,3±2,7
	II	1,34±0,14*	0,61±0,09*	46,1±2,5*

\*Достовірність відмін ( $p < 0,05$ ) між групами хворих після лікування.

крові, Ca<sup>2+</sup> в еритроцитах) у хворих на ОСД.

### Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилось 46 хворих на ОСД (12 чоловіків та 34 жінки) віком 18-52 років (середній вік — 35,6±2,4 роки). Тривалість хвороби складала від 6 місяців до 8 років. Діагноз бляшкової СД був встановлений у 26 хворих, атрофодермії Пазіні-П'єріні — у 12 пацієнтів і склероатрофічного ліхену Цумбуша — у 8 хворих. Ознаки активності дерматозу у вигляді появи та збільшення в розмірі осередків ущільнення, наявності бузкової кайми по периферії висипів, суб'єктивних відчуттів були відзначені у 30 пацієнтів. Усі хворі були комплексно обстежені з використанням клінічних та лабораторних методів, а також проконсультовані суміжними спеціалістами. Для виключення системної СД у хворих були використані діагностичні критерії, рекомендовані О.Н.Надашкевич [5].

У залежності від методів терапії пацієнти з ОСД були розподілені на дві групи. Хворим I-ї групи (20 осіб) призначали традиційну терапію (ін'єкції пеніциліну, лідази, алое, вітаміни тощо). Пацієнти II-ї групи (26 осіб) у комплексі з традиційними засобами одержували цинаризин у дозі 0,025 г 3 рази на день протягом 18-21 днів в залежності від активності і тривалості дерматозу. Ефективність лікування оцінювали з врахуванням динаміки

клінічної симптоматики — строків появи ознак стабілізації патологічного процесу (припинення збільшення осередків СД, зникання запальної облямівки навкруги бляшок, суб'єктивних відчуттів), зменшення та регрес індурації, появи атрофії в осередках ураження. Рівень iCa в плазмі крові визначали за допомогою іоноселективних електродів на автоаналізаторі фірми "Коре" (Фінляндія), КМ у плазмі крові досліджували радіоімунним методом за допомогою наборів фірми "Amersham" (Англія), Ca<sup>2+</sup> в еритроцитах — методом полум'яної фотометрії на автоматичному фотометрі ПАФ-2 (Росія) до та після закінчення курсу терапії (на 19-22 день з початку лікування). Контрольну групу склали 16 практично здорових осіб відповідної статі та віку. Математичний аналіз результатів дослідження проводили з використанням системи програм статистичної обробки даних медичних досліджень.

### Результати та їх обговорення

Вплив застосування комплексної терапії на показники обміну кальцію у хворих на ОСД представлені в таблиці. Проведені дослідження довели, що у хворих на ОСД до лікування збільшувалась кількість Ca<sup>2+</sup> в еритроцитах, iCa<sup>2+</sup> та КМ у плазмі крові. Більш ретельний аналіз розладів виявив залежність вмісту показників від активності склеродермічного процесу та тривалості хвороби. У пацієнтів з проявами про-

гресування дерматозу і тривалістю понад 3 роки було встановлене значне підвищення рівня Ca<sup>2+</sup> в еритроцитах (0,97±0,13 ммоль,  $p < 0,05$ ) та КМ у плазмі (68,3±4,7 нг/л,  $p < 0,01$ ) у порівнянні з аналогічними параметрами при неактивній стадії і давності ОСД до 3 років.

Накопичення Ca<sup>2+</sup> в еритроцитах визначене на всіх етапах хвороби і, мабуть, відіграє патогенетичну роль при ОСД. Крім цього, виявлений сильний позитивний зв'язок між рівнем Ca<sup>2+</sup> та КМ ( $r=0,64$ ,  $p < 0,05$ ). Активна система Ca-КМ, на наш погляд, є компенсаторною реакцією на патофізіологічні події, що відбуваються в умовах незбалансованого підвищення входу катіону до еритроцитів. Цілком ймовірно, що нагромадження Ca<sup>2+</sup> в клітині обумовлене посиленням входом катіону з позаклітинної рідини за рахунок збільшення кількості і тривалості "відкритих" потенціал- та рецепторзалежних Ca-каналів. Причинами порушення проникності клітинних мембран, які спричиняють деполяризацію і збільшений приплив Ca<sup>2+</sup> в клітину, можуть бути мембранотоксичні ефекти вірусу, циркулюючі імунні комплекси та інші продукти метаболічного оточення клітини.

У зв'язку з тим, що кальцій має унікальне значення і є основою багатьох метаболічних і регуляторних процесів, некомпенсовані зміни внутрішньоклітинного гомеостазу при ОСД, певно, можуть спричинити генераліза-



цію порушень на рівні інших клітин і систем організму. Одержані нами результати стали підставою для включення до комплексної терапії хворих на ОСД цинаризину — непрямого антагоніста кальцію з переважно внутрішньоклітинним механізмом дії, який інгібує на 50-70% "вільні" кальцеві канали і володіє спорідненістю до КМ [4, 8]. Інтегральний ефект цинаризину зводиться в біохімічному плані до зменшення концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  у цитоплазмі клітини, що сприяє оптимальному енергетичному механізму, зниженню ступеня перекисного окислення ліпідів і т.п.

Включення до комплексної терапії ОСД антагоніста кальцію сприяло клінічному покращенню та нормалізації рівня  $\text{Ca}^{2+}$  в еритроцитах, зниженню в плазмі крові іСа на 85,3%, КМ — на 81,8% у хворих II групи від початкового рівня. У пацієнтів I групи спостерігалася незначна тенденція до зниження концентрації показників кальцевого обміну за рахунок загальної неспецифічної терапії. Додаткове призначення цинаризину обумовило більш швидку і

значну позитивну динаміку шкірного процесу. Так, поява ознак стабілізації процесу була визначена у хворих I групи на  $18,2 \pm 1,4$  днів, II — на  $10,6 \pm 0,9$  днів ( $p < 0,05$ ), зменшення ущільнення в осередках ураження було констатовано в I і II групах відповідно на  $29,1 \pm 1,8$  днів і  $18,5 \pm 1,3$  днів ( $p < 0,01$ ). Спостереження за хворими протягом 1,5 років свідчило про рецидиви дерматозу у 14,8% хворих, які отримували традиційну терапію, та у 1,5% пацієнтів, яким в терапію додатково включали цинаризин. Препарат не виявив побічних та алергічних явищ у процесі лікування.

Таким чином, дослідження показало перспективність застосування цинаризину в терапії ОСД, що дозволило досягти швидкої стабілізації та регресу процесу, попередити в цій групі хворих виникнення рецидивів та нормалізувати показники кальцевого обміну. Одержані нами результати і дані літератури вказують на те, що лікування хворих на ОСД повинно бути комплексним із залученням антагоністів кальцію з врахуванням змін кальцевого го-

меостазу, які можуть спричиняти ряд патологічних реакцій: активізацію В- і Т-лімфоцитів, підвищення синтетичної активності фібробластів, гладких м'язових клітин тощо. В кінцевому підсумку вказані розлади посилюють імунні, мікроциркуляторні, сполучкотканинні порушення і сприяють прогресуванню дерматозу, а в деяких випадках — трансформуванию ОСД в системний склероз.

## ВИСНОВКИ

1. Застосування в комплексному лікуванні цинаризину в дозі 0,025 г 3 рази на день протягом 18-21 днів приводить до більш швидкої стабілізації і регресу ОСД.

2. Під впливом цинаризину відбувається нормалізація показників кальцевого обміну, а саме вмісту  $\text{Ca}^{2+}$  в еритроцитах.

3. Необхідне подальше вивчення використання антагоністів кальцію при ОСД з метою оптимізації методики лікування (диференційоване призначення антагоністів кальцію в залежності від віку, форми дерматозу, частоти повторних курсів тощо).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Авдонин П.В., Ткачук В.А. *Рецепторы и внутриклеточный кальций*. — М.: Наука, 1994. — 288 с.
2. Гусева Н.Г. // *Терапевт. архив*. — 1995. — Т. 67, № 5. — С. 50-53.
3. Костюк П.К. // *Лікування та діагностика*. — 1997. — № 3. — С. 6-8.
4. Малая Л.Т., Рудык Ю.С. // *Журнал АМН України*. — 1997. — Т.3, № 3. — С. 379-392.
5. Надашкевич О.Н. // *Укр. кардіол. журн*. — 1997. — № 3. — С. 81-82.
6. Сигидин Л.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. *Диффузные болезни соединит. ткани*. — М.: Медицина, 1994. — 525 с.
7. Теппермен Дж., Теппермен Х. *Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс / Пер. с англ.* — М.: Мир, 1989. — 656 с.
8. Hall D.A., Frost V., Hourani S.M. // *Biohem. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 48, №7. — P. 1319-1326.
9. Kucharz E.J., Jorczyk R., Jonderko G. et al. // *Clin. Rheum.* — 1996. — Vol. 15, №3. — P. 314-316.
10. Postlenaithe A.E. // *Curr. Opin Rheumatol.* — 1993. — Vol. 5, №1. — P. 766-772.

Адреса для листування: 61176, м. Харків, вул. Корчагинців, 58. Тел. (0572) 12-21-02.  
Харківська медична академія післядипломної освіти

Надійшла до редакції 04.04.2000 р.



## ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ “ЛІПІН” У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ

К.С.Шмелькова

Харківська медична академія післядипломної освіти

*Ключові слова:* atopічний дерматит; перекисне окислення ліпідів; комплексне лікування; ліпін

*Досліджена роль порушень процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) як неспецифічного ланцюга патогенезу, який обумовлює ушкодження клітинних мембран при atopічному дерматиті. Під спостереженням знаходились 22 хворих на atopічний дерматит у формі дисемінованого нейродерміту віком від 14 до 36 років. Зроблена оцінка стану ПОЛ за вмістом малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів в еритроцитах та плазмі крові хворих. Призначення пацієнтам препарату “Ліпін” в дозі 0,5-1,0 г два рази на день протягом 18-21 днів сприяло покращенню перебігу та регресу клінічних проявів дерматозу. Препарат добре переносився усіма хворими, побічна дія не відзначалася. Під впливом антиоксидантної терапії відзначена нормалізація показників ПОЛ в еритроцитах та плазмі крові, особливо при слабкому та помірному ступенях активності.*

У теперішній час проблема лікування atopічного дерматиту (АД) набуває особливого значення, що пов'язано як з підвищенням кількості хворих з вперше встановленим діагнозом, більш тяжким перебігом дерматозу, зі збільшенням площі ураження шкіри аж до розвитку еритродермії, так і з недостатньою ефективністю існуючих методів терапії [4, 6]. Встановлено, що 30-60% препаратів призначається без достатніх підстав, урахування особливостей фармакодинаміки засобів, пов'язаної зі змінами в шлунково-кишковому тракті, а також функціонування детоксуючих та елімінуючих органів і систем тощо [1, 6]. Тому питання етіопатогенезу та лікування хворих на АД продовжують вивчатися.

Сучасні уявлення про роль ПОЛ як неспецифічного ланцюга патогенезу АД, який безпосередньо обумовлює ушкодження клітинних мембран, одержали подальший розвиток [3]. Порушення метаболізму, які виникають при захворюванні, призводять до підвищення рівня вільних радикалів і спричиняють накопичення речовин, що каталізують ПОЛ, і в кінцевому підсумку прискорен-

ня вільнорадикальних реакцій. Активізація мембраностабілізуючих процесів при алергічному запаленні може відбуватися в результаті фіксації і наступного зв'язування імунореактивних комплексів на плазматичній мембрані клітин-мішеней, що виражається у перебудові мембранних фосfolіпідів, генерації супероксидного аніон-радикалу і різкому підсиленні ПОЛ [5].

Продукти ПОЛ є представниками оксидантної системи і належать до високоактивних і токсичних речовин, які значно пошкоджують структурні компоненти клітин. Підвищення кількості продуктів ПОЛ у біомембрані послаблює її бар'єрну функцію та збільшує проникність різних іонів для органічних речовин.

Одним з нових антиоксидантів є “Ліпін” (ліпосомальний фосфатидилхолін) — препарат природного походження, який представляє собою ліофілізований яєчний фосфатидилхолін і суспендується з утворенням ліпосомів. Лецитин (фосфатидилхолін) належить до групи гліцерофосфатидів і є обов'язковим компонентом організмів, на частку якого припадає 40-60% усіх ліпідів. Головна біологічна функція лецитину — мембранна, тобто

участь в активному і пасивному трансмембранному транспорті метаболітів, у піно- та фагоцитозі, регулюванні активності ферментів, проведенні біопотенціалів.

Останнім часом встановлена висока ефективність ліпосомального фосфатидилхоліну в профілактиці та лікуванні ушкоджень тканин при ішемії міокарда, пародонтозі, генералізації гнійної інфекції. Фосфатидилхолінові ліпосоми покращують легеневу і альвеолярну вентиляцію, підвищують транспорт кисню через біологічні мембрани, попереджують активацію процесів вільнорадикального окислення, сприяють підтриманню активності систем антиоксидантного захисту і збереженню енергетичного метаболізму клітин на достатньо високому рівні [6]. Крім цього, ліпосоми мають неспецифічну імуностимулюючу і детоксикуючу дію. В Україні ліпосомальна форма лецитину випускається ЗАТ “Біолік” під назвою “Ліпін” у флаконах, що містять 0,5 г стерильного яєчного фосфатидилхоліну.

Метою дослідження було вивчення впливу антиоксиданту “Ліпін” на стан ПОЛ у хворих на АД.

### Матеріали та методи

Було обстежено 22 хворих на АД віком від 14 до 36 років. АД перебував у формі дисемінованого



Таблиця

**Динаміка показників ПОЛ у хворих на АД під впливом препарату "Ліпін"**

Групи спостереження	Показники ПОЛ			
	ДК в плазмі, ммоль/л	ДК в еритроцитах, нмоль/мг білка	МДА в плазмі, ммоль/л	МДА в еритроцитах, нмоль/мг білка
Здорові особи, n=20	54,0±5,9	11,6±1,2	18,8±2,0	2,2±0,2
Хворі на АД з різним ступенем активності:				
А) до лікування	88,6±7,7*	21,5±2,3*	29,0±3,9*	4,2±0,5*
А) після лікування	62,8±7,8*	15,8±1,3**	21,6±1,9**	3,0±0,4**
Б) до лікування	78,5±8,5*	20,1±1,9*	24,7±2,5	4,2±0,5*
Б) після лікування	61,5±6,2**	13,5±1,3**	20,3±1,7	2,3±0,3**
В) до лікування	76,2±9,1*	18,9±2,1*	22,5±2,5	4,0±0,4*
В) після лікування	56,6±6,3**	12,4±1,4**	19,5±2,0	2,2±0,3**

Примітка: \* —  $p < 0,05$  — достовірність відмін показників хворих у порівнянні із здоровими особами; \*\* —  $p < 0,05$  — достовірність відмін між показниками у хворих до та після лікування.

нейродерміту в стадії загострення з характерною інфільтрацією, ліхеніфікацією шкіри в симетричних осередках ураження "згинальної" локалізації, з папульозним висипом навколо осередків. Постійна або нападоподібна сверблячка супроводжувала перебіг дерматозу. Високий ступінь активності дерматозу був визначений у 10 хворих (А), помірний — у 7 пацієнтів (Б), слабкий — у 5 хворих (В). Із супутніх захворювань найчастіше спостерігалася гастроентерологічна патологія (хронічний гастродуоденіт, гепатохолестит, дисбактеріоз кишечника). Стан ПОЛ досліджувався в динаміці лікування (до та після нього) за вмістом малоно-

вого діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югатів (ДК) в еритроцитах та плазмі крові 22 хворих на АД та у 20 здорових осіб відповідного віку.

Препарат "Ліпін" призначався всередину по 0,5-1,0 г 2 рази на день протягом 18-21 днів в залежності від активності АД. Препарат добре переносили усі хворі, побічна дія не відзначалася.

### Результати та їх обговорення

При клінічному обстеженні хворих через 3-5 днів після призначення препарату було відмічене послаблення сверблячки, яскравості еритеми, а через 8-10 днів — сплюснення папул, розс-

мокування інфільтрату, зменшення вираженості ліхеніфікації, а наприкінці лікування у деяких хворих (32%) був досягнений стан клінічного одужання, тобто повністю зникли осередки ураження на шкірі. У частини хворих (64%) після лікування було констатоване значне покращення (зменшення суб'єктивних відчуттів, запально-інфільтративних явищ, регресування більшості висипів). Лише у окремих хворих (4%) використання "Ліпіну" виявилось не ефективним.

При вивченні показників ПОЛ при АД (див. табл.) у вихідному стані, до початку лікування, було виявлене достовірне підвищення рівня ДК і МДА, більшою мірою виражене в еритроцитах хворих. Найбільша активізація процесів ПОЛ клітинних мембран відбулася при високому ступені активності патологічного процесу. При АД було констатоване підвищення рівня як ДК (у плазмі — на 64%, в еритроцитах — на 85%), так і МДА (у плазмі — на 54%, в еритроцитах — на 91%). Застосування "Ліпіну" в лікуванні хворих на АД спричинило зниження вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ при високому ступені активності і нормалізацію показників при помірній та слабкій активності шкірного процесу.

### ВИСНОВКИ

Отримані результати дозволяють рекомендувати "Ліпін" в якості антиоксиданта з метою регламентації рівня вільнорадикального окислення ліпідів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Атопический дерматит: Рук-во для врачей / Под ред. проф. Т.В.Проценко. — Донецк: МЕДИНФО, 1998. — 108 с.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 252 с.
3. Волнухин В.А., Акимов В.Г., Гребенюк В.Н., Лащманова А.П. //Педиатрия. — 1991. — №5. — С. 108-109.
4. Торопова Н.П. //Аллергология. — 1998. — №3. — С. 8-12.
5. Уваренко Е.А. //Укр. мед. альманах. — 1999. — Т. 2, №1 (додаток). — С. 158.
6. Bos J.D., Sillevs Smitt J.H. //JEADV. — 1996. — Vol. 7, №5. — P. 101-114.

Адреса для листування: 61176, м. Харків, вул. Корчагинців, 58. Тел. (0572) 12-21-02.  
Харківська медична академія післядипломної освіти

Надійшла до редакції 04.04.2000 р.



## ВИКОРИСТАННЯ ПРИМОЛЮТ-НОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕНДОКРИННОЇ БЕЗПЛІДНОСТІ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ В ЕНДОМЕТРІЇ

О.М.Феськов

Харківський державний медичний університет

*Ключові слова: примолют-нор; ендокринна безплідність; гіперплазія ендометрію; стимуляція овуляції*

*Проведене комплексне обстеження і лікування 90 пацієнток з ендокринною безплідністю з наявністю гіперпластичних процесів в ендометрії, які були розподілені на 2 клінічні групи по 45 жінок у кожній. Для індукції овуляції пацієнткам обох груп призначали клостилбегіт за стандартною методикою, але в другій групі проводили попередню корекцію гіперпластичних процесів в ендометрії шляхом призначення примолют-нору. Запропонований спосіб підготовки жінок з ендокринною безплідністю, поєднаною з гіперпластичними процесами в ендометрії, сприяв підвищенню частоти настання вагітності з 35,6% до 62,2% та зменшенню викиднів у терміні до 12 тижнів з 37,5% до 14,2%.*

Проблема лікування безплідності у шлюбі залишається актуальною в сучасному суспільстві. Фундаментальні дослідження останніх десятиліть дозволили охарактеризувати діяльність репродуктивної системи на рівні гіпоталамус — гіпофіз — яєчники, а досягнення репродуктивних технологій і фармацевтичної науки зробили можливим використання у клінічній практиці лікарських препаратів, які стимулюють фолікулогенез в яєчниках і відновлюють овуляцію [1, 3]. Все це сприяло реабілітації репродуктивної функції при ендокринних формах безплідності у жінок. Ефективність лікування ендокринної безплідності достатньо висока, частота настання вагітності складає 30-80% на ліковану жінку і залежить від клініко-патогенетичної форми порушення, тривалості безплідності, вираженості патологічних змін у репродуктивній системі, віку жінки, наявності супутніх патологічних процесів [4, 6].

Роль ендометрія в процесі імплантації часто недооцінюється. Нормальний розвиток ендометрія і його зміни на протязі лютеїнової фази менструального циклу є

життєво важливими для успішної імплантації і настання вагітності. Різноманітні патологічні зміни ендометрія (зокрема, його неповноцінна секреторна трансформація) можуть призвести до дефекту імплантації і повторних абортів на ранніх термінах вагітності у природних циклах, циклах лікування [5], а також у циклах програм допоміжних репродуктивних технологій [7, 8].

### Матеріали та методи

Нами було проведене комплексне обстеження і лікування 90 пацієнток з ендокринною безплідністю з гіперпластичними процесами в ендометрії, включаючи ультразвуковий моніторинг динаміки розвитку фолікулів і ендометрія, пофазне визначення гормонів у сироватці крові (ФСГ, ЛГ, пролактин, естрадіол, прогестерон, тестостерон, кортизол) за допомогою імуноферментного аналізатора фірми "Multiscan" на планшетних наборах фірми "Bio-rad", гістологічне дослідження ендометрія (цуг крізь всі шари) на 18-22 день циклу.

Пацієнтки були розподілені на 2 групи по 45 жінок в кожній.

Для індукції овуляції в обох групах призначали клостилбегіт (Кб) по 50 мг 2 рази на добу з 5-го по 9-й день менструального циклу. При досягненні домінантним фолікулом розмірів 18 мм в/м вводили овуляторну дозу людського хоріонічного гонадотропіну (ЛХГ). У другій групі індукцію овуляції проводили після попередньої корекції гіперпластичних процесів у ендометрії примолют-нором на протязі 3-6 менструальних циклів по 10 мг з 19 по 26 день циклу. Нормалізацію секреторних перетворень в ендометрії оцінювали за даними його біопсії.

Тривалість безплідності у досліджуваних пацієнток коливалась від 2 до 8 років, складаючи в середньому 5,2 років. За даними гістеросальпінгографії прохідність труб була збережена або відновлена шляхом оперативної лапароскопії. Дані спермограми подружжя знаходились в межах норми.

Стан репродуктивної системи оцінювали також за результатами аналізу анамнестичних даних, загальноклінічного обстеження, тестів функціональної діагностики.

### Результати та їх обговорення

Попередній аналіз гормонального стану пацієнток обох груп не



Таблиця 1

**Гістологічна структура ендометрія у досліджуваних пацієнток**

Група	Залозисто-поліпоз-на гіперплазія ендометрія	Секреторна гіперплазія ендометрія	Проліферативна гіперплазія ендометрія
№1 n=45	15 (33,3%)	14 (31,1%)	16 (35,6%)
№2 n=45	12 (26,7%)	11 (24,4%)	22 (48,9%)
	p>0,5	p>0,5	p>0,5

мав достовірних відзнак. Спостерігалось зниження коефіцієнта співвідношення ЛГ/ФСГ до 1,22 та 1,45 в 1-й та 2-й групах, зниження рівня прогестерону в 1-й ( $4,8 \pm 0,65$  ng/ml) та 2-й групах ( $5,8 \pm 0,82$  ng/ml) в порівнянні з нормою для цього набору реактивів (10-89 ng/ml). Що стосується рівня естрадіолу, то він знаходився в межах норми для цього набору реактивів ( $40-350$  pg/ml) і складав у пацієнток 1-ї групи —  $340 \pm 12,8$  pg/ml, а у жінок 2-ї групи —  $302 \pm 11,7$  pg/ml).

Дані гістологічних досліджень біопсійного матеріалу ендометрія у досліджуваних пацієнток подані в табл. 1, які свідчать про те, що структура гіперпластичних процесів (рис. 1) в ендометрії у пацієнток 1-й та 2-ї груп суттєвих відмінностей не мала.

Після проведення індукції овуляції за допомогою клостилбегіту вона була констатована у 28 (62,2%) пацієнток 1-ї групи (рис. 2), а маткова вагітність — у 16 (35,6%) жінок, серед яких викидень з терміном до 12 тижнів реєструвався у 6 (37,5%) жінок.

У пацієнток 2-ї групи після тримісячної терапії примолют-нором була проведена повторна біопсія ендометрія, яка показала, що у 27 (60%) жінок стан ендометрія відповідав дню його біопсії, тобто знаходився у секреторній фазі

(табл. 2), а у інших 18 жінок гіперплазія ендометрія зберігалась. Подальше призначення примолют-нору на протязі наступних трьох циклів привело до нормалізації секреторних перетворень в ендометрії у 10 (26,7%) пацієнток; у 8 (17,8%) пацієнток як і раніше спостерігались різноманітні гіперпластичні процеси в ендометрії, у зв'язку з чим їм було проведено вишкрібання порожнини матки з наступною стимуляцією овуляції.

Після проведення стимуляції овуляції у пацієнток 2-ї групи їй вдалося досягти у 36 (80%) пацієнток; маткова вагітність настала у 28 (62,2%) пацієнток, у яких викидень зустрічався у 4 (14,2%) жінок.

Патогенез гіперпластичних процесів тісно пов'язаний з порушенням діяльності органів та систем, які беруть участь у регулюванні репродуктивної функції. Ураження того чи іншого ланцюга, їх поєднання створюють умови для багаточисленних патологічних зрушень, які у кінцевому результаті супроводжуються різноманітними гіперпластичними процесами в ендометрії. У етіології гіперпластичних процесів ендометрія основне місце відводиться гормональному дисбалансу, а також комплексу нейроендокринних, метаболічних та імунологічних порушень [2]. Застосування в наших дослідженнях препарату "Примолют-нор"

Таблиця 2

**Гістологічна структура ендометрія у пацієнток 2-ї групи на фоні терапії примолют-нором на протязі третього та шостого менструальних циклів**

Секреторний ендометрій	Залозисто-поліпоз-на гіперплазія ендометрія	Секреторна гіперплазія ендометрія	Проліферативна гіперплазія ендометрія
3-й цикл			
27 (60,0%)	6 (13,3%)	4 (8,9%)	8 (17,8%)
6-й цикл			
10 (22,2%)	2 (4,4%)	2 (4,4%)	4 (8,9%)

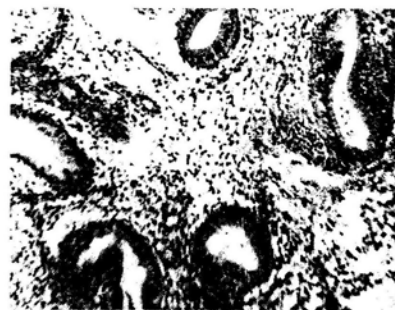


Рис. 1. Гіперплазія ендометрія (секреторний варіант) x90 (Per. №72)

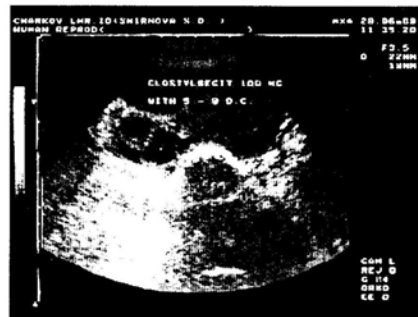


Рис. 2. Ультрасонограма преовуляторних фолікулів після індукції овуляції за допомогою клостилбегіту (Per. №95).

(норетистерон ацетат) фірми "Schering" сприяло, з одного боку, усуненню гіперпластичних процесів у ендометрії, а з іншого, — нормалізації дисфункції у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі. Підтвердженням останнього є зростання відсотка позитивного ефекту після проведення індукції овуляції з 62,2% у пацієнток 1-ї групи до 80% у пацієнток 2-ї групи; настання вагітності було вірогідно ( $p < 0,05$ ) вищим у пацієнток 2-ї групи у порівнянні з жінками 1-ї групи (35,6% та 62,2% відповідно). Ступінь вірогідності ( $p < 0,005$ ) більш чітко виражається при порівнянні відсотка викиднів з терміном до 12 тижнів із загальної кількості вагітностей у кожній групі (37,5% — 1 група, 14,2% — 2 група).

Таким чином, застосування примолют-нору для попередньої підготовки жінок з ендокринною безплідністю у поєднанні з гіперпластичними процесами в ендометрії сприяє підвищенню відсотка настання вагітності з 35,6% до 62,2% та зменшенню викиднів з 37,5% до 14,2% і може бути запропоноване для використання у клініці лікування ендокринної неплідності.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Анишина М.Б. //Пробл. репрод. — 1995. — №1. — С. 9-13.
2. Феськов О.М. //Педіатр., акушерство та гінекол. — 1999. — №5. — С. 99-101.
3. Aboueghar M.A., Mansour R.T., Serour G.J. et al. //Fertil. Steril. — 1991. — Vol. 55, №4. — P. 722-725.
4. Filicori M., Flagini C., Meriggida M. //Fertil. Steril. — 1991. — Vol. 56, №1. — P. 1-13.
5. Horta J.L., Fernandez J., De Leon B., Cortes-Gallegros V. //Obstet. Gynecol. — 1977. — Vol. 49. — P. 705-708.
6. Insler V. //Obstet. Gynec. — 1990. — Vol. 2, №2. — P. 182-192.
7. Klentzeris L.D., Li T.C., Dockery P., Cooke I.D. //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1992. — Vol. 45. — P. 119-124.
8. Li T.C., Klentzeris L.D., Barratt C. et al. //Br. J. Obstet. Gynecol. — 1993. — Vol. 100. — P. 935-939.

Адреса для листування: 61022, м. Харків,  
пр. Леніна, 4. Тел. (0572) 30-19-90.

Харківський державний медичний університет

Надійшла до редакції 23.05.2000 р.

### Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про побічну дію препарату **“L-аспарагіназа”** (флакони по 3000 або 10000 МД) виробництва компанії “Grindex” (Латвія)

У хворого хлопчика 5 років з гострою лейкемією при введенні L-аспарагінази (7000 МД на добу — 10000/м<sup>2</sup> поверхні тіла, внутрішньовенно струмно, проба на чутливість негативна) через 40 хв. після початку інфузії препарату розвилась тахікардія, гіперемія шкіри, виникла лихоманка і підвищилась температура до 40°C. Препарат був відмінений і призначена додаткова фармакотерапія (дексаметазон, анальгін, димедрол). Після проведених заходів зазначені побічні явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на лікарські засоби або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла з Вінницького регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про побічну дію препарату **“Ципринол”** (ампули по 0,1 г препарату) виробництва компанії “KRKA” (Словенія)

У хворої 25 років з двостороннім аднекситом у стадії загострення при застосуванні в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнтка отримувала трихопол та препарати полівітамінів) ципринолу внутрішньовенно по 200 мг на добу після першої ін'єкції виникли запаморочення, нудота, зниження АТ до 90/50 мм рт.ст., відчуття страху та нестача повітря. Препарат був відмінений. Додаткова фармакотерапія не призначалась. Зазначені явища зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від Вінницького регіонального центру ДФЦ МОЗ України.



## ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ

С.М.Карташов

Харківська медична академія післядипломної освіти

*Ключові слова:* рак яєчників; хіміотерапія; ступінь диференціювання пухлини; інтенсивність дози

*З метою оцінки ефективності застосування схем хіміотерапії препаратами платини (СР і САР) у залежності від ступеня диференціювання пухлинних клітин, поширеності процесу і режимів використання цитостатиків було обстежено 308 хворих на рак яєчників 1-4 ст. Дози хіміопрепаратів були стандартними і відповідали режиму введення (три- або чотиритижневому). Встановлено, що дотримання стандартних режимів хіміотерапії, яке дозволяє підтримувати стандартну "інтенсивність" дози цитостатиків, сприяє поліпшенню результатів лікування раку яєчників, особливо у хворих з помірно- та низькодиференційованими пухлинами. Разом з тим зберігання стандартної "інтенсивності" дози при високодиференційованих пухлинах практично не впливає на виживаемість хворих. Підтверджено, що чим нижчу диференціацію клітин має пухлина, тим більшого значення набуває дотримання стандартного режиму хіміотерапії препаратами платини.*

Епідеміологічні дослідження свідчать про те, що за останні десятиліття відмічена чітка тенденція зростання захворюваності на злоякісні пухлини яєчників. Смертність від цього захворювання залишається на першому місці серед інших онкологічних хвороб [2, 3, 12, 13].

Хіміотерапія (ХТ) при раку яєчників (РЯ) є методом, який доповнює хірургічне лікування. Однак усі основні напрямки з покращення результатів лікування карциноми яєчників пов'язані з хіміотерапевтичною дією на пухлину та організм хворої [1, 5, 6, 8].

Успіхи сучасної ХТ РЯ стали можливими завдяки удосконаленню практичних підходів до застосування та раціонального сполучення доз і режимів використання протипухлинних препаратів [2, 5, 7]. Більшість авторів підкреслює необхідність дотримання стандартних режимів ХТ як основи ефективного лікування карциноми яєчників. Це пов'язано з тим, що використання при ХТ РЯ стандартних курсових доз потребує і дотримання стандартних інтервалів між курсами [2, 6]. Враховуючи те, що більшість хво-

рих на РЯ має його розповсюджені форми, а хіміопрепарати чинять токсичну дію на органи і системи хворого, слід дотримуватися рекомендованих інтервалів між курсами, що спостерігається не завжди. Це пов'язано не тільки з токсичністю цитостатиків, але й зі зниженою імунореактивністю хворих з розповсюдженим пухлинним процесом [3, 11].

Інтенсивна та у великих дозах ХТ РЯ, незважаючи на сумісне застосування разом з гемопоетичними і такими, що стимулюють колонії, факторами, не сприяла покращенню результатів лікування. В той же час, усе частіше стали зустрічатись дані стосовно необхідності дотримання розрахованих доз цитостатиків з урахуванням поняття "інтенсивність" дози, тобто показника загальної кількості цитостатиків у мг/м<sup>2</sup> на тиждень [6, 9, 14].

На ефективність лікування хворих на РЯ значний вплив мають біологічні особливості пухлини, зумовлені морфологічною структурою. Разом з тим, у хворих з однаковим гістотипом та стадією захворювання віддалені результати лікування варіюють у широ-

ких межах, що зумовлено різним ступенем диференціації пухлинних структур. За даними більшості дослідників, ступінь диференціації є одним з основних прогностичних факторів при РЯ, оскільки він є найважливішою характеристикою біологічних особливостей пухлини [1, 3, 6, 11].

Мета дослідження полягала у вивченні ефективності лікування хворих на РЯ з урахуванням ступеня диференціації: пухлинних клітин, розповсюдженості процесу і режимів використання цитостатиків.

### Матеріали та методи

У дослідження були залучені 308 хворих на РЯ 1-4 стадій, стан лікування яких оцінювали за 5-річною виживаемістю. Абсолютна більшість хворих мала 3 стадію захворювання. В усіх хворих була діагностована епітеліальна морфологічна структура пухлин. Вік пацієнток коливався від 29 до 72 років, причому переважали жінки віком від 51 до 65 років. Усі хворі одержували стандартні схеми ХТ: СР (циклофосамід + цисплатин) і САР (циклофосамід + цисплатин + доксорубіцин). Схеми ХТ були стандартними і відповідали режиму введення (3- або 4-тижневому). Під час прове-



Таблиця 1

**Ефективність лікування хворих на РЯ, які одержували ад'ювантну ХТ, у залежності від ступеня диференціації пухлини і розповсюдженості процесу**

Ступінь диференціації пухлини	№ п/п	Кількість хворих	Стадія захворювання					5-річна виживаемість				
			Стадія захворювання					Стадія захворювання				
			I	II	III	IV	Разом	I	II	III	IV	Разом
Високодиференційований	1	абс.	14	21	51	7	93	13	14	28	3	58
		%	53,8±6,8	55,3±8,1	27,1±3,2	12,5±4,5	30,2±2,6	92,9±5,7	66,7±10,3	54,9±6,9 2*; 3**	42,9±18,7	62,4±5,0
Помірно диференційований	2	абс.	10	8	44	15	77	7	4	14	1	26
		%	38,5±9,6	21,1±6,7	23,4±3,1	26,5±5,9	25,0±2,5	70,0±8,9	50,0±10,9	31,8±6,5 1*; 3**	6,7±6,5	33,8±5,4
Низькодиференційований	3	абс.	2	9	93	34	138	-	3	9	-	12
		%	7,7±5,3	23,6±6,9	49,5±3,6	60,7±6,5	44,8±2,8	-	33,3±10,2	9,7±4,2 1; 2**	-	8,7±2,4
Разом		абс.	26	38	188	56	308	20	21	51	4	96
		%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	76,9±8,2	55,3±8,1	27,1±3,1	7,1±3,4	31,2±2,6

Примітка: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  — різниця між групами статистично достовірна.

дення ХТ стандартна “інтенсивність” дози відповідала наступним показникам хіміопрепаратів за тиждень: цисплатин —  $25 \text{ мг/м}^2$ ; циклофосфан —  $250 \text{ мг/м}^2$ ; доксорубіцин —  $15 \text{ мг/м}^2$ .

### Результати та їх обговорення

Була обстежена група хворих на РЯ, які одержали ХТ у залежності від прогностичних факторів, і вивчена 5-річна виживаемість хворих з урахуванням ступеня диференціювання пухлинних клітин і стадії захворювання. Результати наведені в табл. 1.

Як видно з наведених даних, при початкових процесах абсолютна більшість хворих має високодиференційовані пухлини, частка яких при I та II ст. захворювання практично однакова. В той же час кількість хворих з помірно- та низькодиференційованими пухлинами I та II ст. була різною. Так наприклад, при I ст. захворювання частка низькодиференційованих пухлин була незначною і складала 7,7%, у той час як помірнодиференційовані пухлини складала 40%.

При II ст. РЯ кількість хворих з низькодиференційованими пухлинами збільшилась у порівнянні із захворюванням I ст. більш ніж втричі і складала 23,6%. Пухлини

з помірною диференціацією клітин зустрічаються з тією ж частотою, що й низькодиференційовані.

Розповсюджені форми РЯ мають інше співвідношення у структурі пухлин з різним ступенем диференціації клітин. При РЯ III ст. половину складають хворі з низькодиференційованими пухлинами. На долю хворих з високо- та помірнодиференційованими пухлинами припадає також близько 50%, причому дещо частіше зустрічаються високодиференційовані пухлини.

При РЯ IV ст. абсолютну більшість складають хворі з низькодиференційованими клітинами. Частка високо- та помірнодиференційованих пухлин складає близько 40%, причому в цій групі переважають пухлини з помірною диференціацією.

Таким чином, розповсюдженість процесу має чіткий зв'язок зі ступенем диференціації пухлинних клітин. Так, зі збільшенням розповсюдження злоякісного процесу відмічається різке зниження частки високодиференційованих пухлин.

У результаті проведеного аналізу диференціювання пухлин серед загальної кількості хворих на РЯ було встановлене переважання злоякісних процесів з низькою

диференціацією клітин. Це пов'язано з тим, що серед загальної кількості хворих переважають пацієнтки з розповсюдженими стадіями захворювання, де низьке диференціювання пухлинних клітин зустрічається частіше.

Оцінивши 5-річну виживаемість хворих на карциному яєчників, які одержували ХТ на основі препаратів платини, з урахуванням ступеня диференціювання пухлин і стадії захворювання, можна підтвердити думку більшості авторів щодо впливу цих параметрів на ефективність лікування [1, 3, 6, 11].

З метою пошуку додаткових факторів впливу на пухлинні клітини з різним ступенем їх диференціації та для покращення результатів лікування хворих на РЯ ми вирішили оцінити вплив різних факторів хіміотерапевтичної дії на ефективність терапії.

Як зазначалося вище, при застосуванні ХТ у хворих на РЯ одним з головних чинників, що дозволяє одержати покращені результати лікування, є дотримання стандартних режимів ХТ, тобто дотримання стандартної “інтенсивності” дози цитостатиків.

У зв'язку з цим нами була вивчена ефективність лікування хворих на карциному яєчників у залежності від ступеня диферен-



Таблиця 2

**Ефективність лікування хворих на РЯ в залежності від ступеня диференціації пухлини і дотримання режимів ад'ювантної ХТ**

Ступінь диференціації пухлини	Стандартний режим ("інтенсивність" дози стандартна)				"Інтенсивність" дози знижена на 20% і більше			
	Кількість хворих		5-річна виживаємість		Кількість хворих		5-річна виживаємість	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Високодиференційований	53	100,0	34	64,2±6,5	33	100,0	21	63,6±6,3
Помірнодиференційований	40	100,0	18	45,0±5,9	22	100,0	7	31,8±2,7*
Низькодиференційований	54	100,0	10	18,5±5,6	50	100,0	2	4,0±2,7*
Разом	147	100,0	62	42,2±4,1	105	100,0	30	57,1±4,5*

Примітка: \* $p < 0,05$  — різниця між групами хворих з різними режимами введення статистично достовірна.

ціації пухлинних клітин та дотримання режимів ХТ. Порівняльному аналізу піддавались 308 хворих, розподілених на 2 групи: в першій здійснювали стандартні режими ХТ з дотриманням інтервалу між курсами; в другій групі знаходились хворі, для лікування яких "інтенсивність" дози з будь-яких причин була зниженою до 20% і більше в порівнянні зі стандартною. Результати проведених досліджень наведені в табл. 2.

Здійснюючи аналіз ефективності лікування в групі хворих, які отримували стандартні режими ХТ, слід відмітити чітку залежність 5-річної виживаємість від ступеня диференціації пухлинних клітин. Така залежність існує і в другій групі хворих, однак різниця між показниками 5-річної виживаємість у хворих з різною диференціацією пухлинних клітин більш значна в порівнянні з першою групою хворих.

Оцінюючи показники 5-річної виживаємість у хворих з високодиференційованими пухлинами, слід відмітити, що дотримання стандартних режимів ХТ на основі препаратів платини не чинило суттєвого впливу на результати лікування хворих цієї групи.

У той же час результати лікування хворих з помірнодиференційованими пухлинами в групах з різними режимами ХТ відрізнялись. Так, дотримання стандартних режимів ХТ з використанням препаратів платини дозволяє покращити показник 5-річної виживаємість в цій групі хворих на

13%, що є статистично достовірною різницею.

Хворі з низькодиференційованими пухлинами мали ще більшу залежність показників виживаємість від дотримання такого параметра лікування, як "інтенсивність" дози. В групі хворих, де "інтенсивність" дози була знижена від запланованої на 20% і більше, 5-річна виживаємість зменшилась більш ніж у 4 рази.

З урахуванням показника 5-річної виживаємість слід підтвердити визначену раніше закономірність — дотримання у хворих на РЯ стандартних режимів ХТ з використанням препаратів платини, яке сприяє підвищенню цього показника.

Таким чином, здійснений аналіз результатів лікування хворих на РЯ, які отримували ХТ на основі препаратів платини, з урахуванням диференціації пухлини і розповсюдженості процесу свідчить про те, що зв'язок між цими прогностичними критеріями існує при всіх стадіях захворювання. Цей зв'язок проявляється в тому, що основний критерій ефективності лікування — 5-річна виживаємість — має чітку залежність від ступеня диференціації пухлинних клітин при всіх стадіях карциноми яєчників. Крім цього, підтверджена закономірність того, що дотримання стандартних режимів ХТ є однією з головних умов при здійсненні ХТ.

Встановлена закономірність покращення результатів лікування в залежності від "інтенсивності" дози була підтверджена

для помірно- та низькодиференційованих пухлин. У той же час збереження такого параметра лікування, як "інтенсивність" дози практично не чинить впливу при високодиференційованих пухлинах, тобто, чим нижчу диференціацію клітин має пухлина, тим більшого значення набуває дотримання стандартного режиму ХТ з препаратами платини.

Для лікування хворих з високодиференційованими пухлинами з метою підвищення ефективності терапії при проведенні ХТ слід враховувати й інші фактори. Беручи до уваги дані літератури про те, що пухлини з різною диференціацією клітин мають свої біологічні, метаболічні, рецепторні та інші особливості, слід використовувати додаткові фактори та методи дії на пухлину з метою покращення результатів лікування [10, 13].

Крім того, як видно з табл. 2, стандартні режими ХТ з дотриманням запланованої "інтенсивності" дози проводились частіше. В той же час група хворих, у якій з будь-яких причин режими ХТ не витримувались, була чисельною і складала 70% від групи, де "інтенсивність" дози зберігалась.

Таким чином, застосування стандартних режимів ХТ є ще одним напрямком, що покращує результати лікування хворих на РЯ.

#### ВИСНОВКИ

1. При використанні у хворих на РЯ схем хіміотерапії з препаратами платини слід враховувати ступінь диференціації пухлинних клітин.



2. При проведенні хіміотерапії з препаратами платини додержання стандартних режимів, які дозволяють підтримувати стандартну "інтенсивність" дози ци-

тостатиків, приводить до покращення результатів лікування РЯ, особливо у хворих з помірно- та низькодиференційованими пухлинами.

3. Чим нижчу диференціацію клітин має РЯ, тим більшого значення набуває дотримання стандартних режимів хіміотерапії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. *Руководство по онкогинекологии*. — М.: Медицина, 1989. — 463 с.
2. Новикова Е.Г., Франк Г.А., Чулкова О.В., Ронина Е.А. *Современные подходы в терапии рака яичников*. Сб. тез. "Онкология на рубеже 21 века". — М., 1999. — С. 267-268.
3. Павлова Т.Д. // *Межд. мед. журн.* — 1997. — №3. — С. 61-65.
4. Тюляндин С.А. // *Вопр. онкол.* — 1999. — №4. — С. 350-354.
5. Шпарик Я.В. *Поширений рак яєчників: консенсус з проблем лікування 1998 року*. — Х.: Медицина світу, 1999. — С. 432-438.
6. Шпарик Я.В. // *Акушерство и гинекол.* — 1997. — №4. — С. 62-63.
7. Bertelsen K., Grenman S., Rustin J.S. // *Annals of Oncology*. — 1999. — Vol. 10. — P. 17-20.
8. Berkery Ed.R., Cleri L.B., Skerin A.T. *Oncology: Pocket Guide to Chemotherapy*. — London: Mosby-Wolfe, 1997. — 331 p.
9. Lambert H.E., Rustin G.J., Gregory W.M., Nelstrop A.E. // *Ann. Oncol.* — 1997. — Vol. 8. — P. 327-333.
10. Li W.J., Qian H.N., Lu W.Y. *Target therapy by monoclonal antibody against ovarian carcinoma conjugated with liposome and adriamycin*. — 1994. — 29(5). — P. 296-298.
11. Mc Guire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1995. — 13(7). — P. 1589-1599.
12. *Ovarian Cancer Meta-Analysis Project*. // *Classic Papers and Current Comments*. — 1998. — Vol. 3. — P. 237-243.
13. Schwartz P., Kavanagh J., Kudellea A., Verschraegen C. *The role of hormonal therapy in the management of ovarian cancer*. In: *Ovarian Cancer, Controversies in Management*. / Eds. Gershenson D. and Mc Guire W., Churchill Livingstone. — 1998. — P. 325-341.
14. Van der Burg M.E., Van Lent I.V., Buyse M. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 629-634.

Адреса для листування: 61176, м. Харків,  
вул. Корчагінців, 58. Тел. (0572) 95-59-47.  
Харківська медична академія післядипломної освіти

Надійшла до редакції 01.06.2000 р.



## Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про побічну дію препарату "Поліплатилен" (розчин для внутрішньоартеріального введення) виробництва Української протиракової асоціації.

Під час проведення I фази клінічних випробувань препарату "Поліплатилен" у 23 хворих (з 32, які були під спостереженням) виникли наступні очікувані побічні реакції:

1. У хворого 55 років на рак підшлункової залози з метастазами в печінку, шлунок і сальник (IV ст., IV клінічна група) застосування в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнт отримував адриабластин і гепарин), поліплатилену (по 250 мл розчину на 214 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла внутрішньоартеріально крапельно тричі на день через добу) викликало на 4 день нудоту, блювоту і підвищення температури тіла. Корекцію дози не проводили, лікування продовжували, додатково хворому призначали антиеметики. Після проведення таких заходів зазначені побічні явища зникли.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на лікарські засоби або хімічні речовини в минулому не відомі.

2. У хворої 16 років з остеогенною саркомою правої стегнової кістки (Iб ст., II клінічна група) застосування в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнтка отримувала гепарин) поліплатилену (по 250 мл на 311 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла внутрішньоартеріально крапельно тричі на день через добу) на 4 день призвело до розвитку анемії (гемоглобін — 78 г/л, до лікування — 114 г/л), нудоти та слабкості. Корекцію дози не проводили, лікування продовжували, додатково призначали антиеметики і переливання крові.

В анамнезі хворої патологічний перелом стегнової кістки. Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на лікарські засоби або хімічні речовини в минулому не відомі.

3. У хворої 51 року з раком яєчників, асцитом, метастазами в сальник (IV ст., IV клінічна група) призначення в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнтка отримувала в розчині преднізолон та дексаметазон) поліплатилену (по 250 мл розчину на 214 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла внутрішньоартеріально крапельно один раз на добу) при проведенні першого курсу лікування викликало прояви "лізис-синдрому" та підвищення температури до 39°C, а при проведенні другого курсу — нудоту і блювоту. На першому етапі доза препарату була знижена до 100 мг/м<sup>2</sup> на добу, додатково призначались детоксикуючі лікарські засоби; на другому етапі хіміотерапії препарат був відмінений, додатково призначені антиеметики.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на лікарські засоби або хімічні речовини в минулому не відомі.

4. У хворої 22 років з остеогенною саркомою лівої стегнової кістки, метастазами у праву легеню (IV ст., IV клінічна група) включення у фармакотерапію (одночасно пацієнтка отримувала гепарин) поліплатилену (по 250 мл на 228 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла внутрішньоартеріально крапельно тричі на добу через добу) викликало підвищення температури в день введення препарату ввечері до 37,7°C, на другий день вранці — до 38°C, біль у місці локалізації пухлини. Корекцію дози не проводили, додаткову фармакотерапію не призначали, лікування продовжували. Після закінчення курсу хіміотерапії (3 доби) зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на лікарські засоби або хімічні речовини в минулому не відомі.

5. У хворого 17 років з остеосаркомою правої стегнової кістки (Iб ст., II клінічна група) застосу-

вання в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнт отримував гепарин) поліплатилену (по 196 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла внутрішньоартеріально крапельно 1 раз на добу протягом 3 днів) викликало нудоту, яка з'являлась через 1-2 години після введення. Корекцію дози не проводили, лікування продовжували, додатково були призначені церукал і дроперидол. Після закінчення курсу лікування зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на лікарські засоби або хімічні речовини в минулому не відомі.

6. У хворої 63 років на рак товстої кишки з метастазами в печінку застосування в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнтка отримувала гепарин) поліплатилену (по 297 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла внутрішньоартеріально крапельно протягом 3 днів) через 3-4 години після першого введення викликало нудоту і блювоту. Корекцію дози не проводили, лікування продовжували, додатково призначали антиеметики. Після закінчення курсу лікування зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на лікарські засоби або хімічні речовини в минулому не відомі.

7. У хворої на рак печінки (IV ст., IV клінічна група) 49 років застосування в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнтка отримувала гепарин) поліплатилену (250 мл розчину по 217 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла внутрішньоартеріально крапельно тричі на добу через день) через 2-3 години після введення викликало нудоту і багаторазову блювоту. Корекцію дози не проводили, лікування продовжували, додатково призначали антиеметики. Після проведених заходів зазначені явища зникли без наслідків.

В анамнезі хворої ексудативний правосторонній плеврит, ексудативний перикардит, хронічний холецистит. У минулому при введенні препаратів з платиною відмічалась субфебрильна температурна реакція організму.

8. У хворого 64 років на рак підшлункової залози з метастазами в печінку застосування разом з гепарином поліплатилену (розчин 250 мл дозою 146 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла внутрішньоартеріально крапельно тричі на добу) через день викликало нудоту і блювоту. Корекцію дози не проводили, лікування продовжували, додатково призначали антиеметики. Після проведених заходів зазначені побічні явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на лікарські засоби або хімічні речовини в минулому не відомі. В анамнезі хворого гіпертонічна хвороба.

9. У хворого 44 років на рак шлунка з метастазами в печінку (IV ст., IV клінічна група) застосування в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнт отримував гепарин) поліплатилену (250 мл розчину по 274 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла внутрішньоартеріально крапельно тричі на добу через день) через день після введення викликало сильну нудоту та блювоту. Корекцію дози не проводили, додатково призначали антиеметики. Після проведених заходів зазначені побічні явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на лікарські засоби або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від інститутів клінічної та експериментальної хірургії та онкології і радіології АМН України.





# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

## РЕЦЕНЗЕНТИ РУБРИКИ:

**ВОЛЯНСЬКИЙ Ю.Л.**

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

**ГРОМОВ Л.О.**

д. м. н., професор

**ДРОГОВИЗ С.М.**

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

**ЗУПАНЕЦЬ І.А.**

д. м. н., професор

**КРЕСЮН В.Й.**

д. м. н., професор

**МАМЧУР В.І.**

д. м. н., професор

**ЯКОВЛЄВА Л.В.**

д. ф. н., професор



## ВПЛИВ ГЛЮКОЗАМІНОВОЇ КИСЛОТИ НА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Н.В.Бездітко, О.К.Рядних

Національна фармацевтична академія України

*Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби; глюкозамінова кислота; сучасні НПЗЗ; антиексудативний ефект*

*Наведені результати експериментального вивчення впливу глюкозамінової кислоти (ГАК) на антиексудативний ефект сучасних НПЗЗ. Дослідження проведені на білих безпородних мишах на моделі гострого асептичного запалення, викликаного карагенином. Стандартні субстанції піроксикаму та ацетилсаліцилової кислоти, а також таблетовані форми ортофену та індометацину вводили однократно внутрішньошлунково за 1 год. до субплантарного введення флогогену в дозах 0,5 ЕД<sub>50</sub>. ГАК вводили однократно внутрішньошлунково або внутрішньоочеревинно через 15 хв. після введення НПЗЗ, в іншій серії — за 15 хв. до введення НПЗЗ. Показано, що при парентеральному шляху введення глюкозамінової кислоти відбувається суттєве посилення антиексудативної активності НПЗЗ, незалежно до чи після стандартного препарату вона вводилася. Дана комбінація дозволяє знизити ефективні дози стандартних НПЗЗ.*

Нестероїдні протизапальні засоби посідають одне з перших місць у світі за частотою застосування. Вони використовуються як симптоматичні засоби при найрізноманітніших захворюваннях, а також як засоби патогенетичної лікарської терапії таких хронічних захворювань, як ревматизм, ревматоїдний артрит [2, 9, 10]. В експерименті переконливо показана принципова можливість застосування НПЗЗ у терапії невідкладних станів, зокрема, при гострому токсичному набряку легень, геморагічному, анафілактичному, токсико-інфекційному шоку. Лікувальний ефект, який чинять НПЗЗ при цих станах, пов'язують з їх можливістю впливати на синтез простагландинів, а також із наявністю в деяких НПЗЗ антигіпоксичних властивостей [3, 11], що має істотне значення в терапії невідкладних станів. Проте можливість застосування існуючих на сьогоднішній день НПЗЗ при лікуванні невідкладних станів у клініці істот-

но знижується через побічні дії та ускладнення, властиві цим препаратам [1, 4]. У зв'язку з цим дуже актуальним є пошук нових НПЗЗ, які володіють різнобічною дією поряд з мінімальними побічними ефектами. Один з можливих шляхів створення таких препаратів є створення речовин, що невибірково блокують ЦОГ-2. Інший можливий шлях — пошук речовин, здатних при поєднанні потенціювати специфічну протизапальну активність НПЗЗ в умовах їхньої ефективної дози. Однією з таких речовин є природний метаболіт організму людини і тварин — глюкозамін (ГА). У дослідженнях І.А.Зупанця зі співавторами показана його спроможність потенціювати фармакологічний ефект індометацину, вольтарену і піроксикаму [6]. В теперішній час на основі глюкозаміну створений препарат "Глюкамін", що проходить другу фазу клінічних випробувань. Близькою до глюкозаміну речовиною, також природним метаболітом людського

організму, є глюкозамінова кислота (ГАК). Відомості про протизапальну активність ГАК, а також її здатність впливати на протизапальний ефект НПЗЗ у доступній літературі відсутні.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу глюкозамінової кислоти на антиексудативну активність індометацину, ортофену, піроксикаму та ацетилсаліцилової кислоти.

### Матеріали та методи

Дослідження були проведені на білих безпородних мишах масою 15-20 г на моделі гострого асептичного запалення, індукційованого карагенином ("Sigma" США) [13]. У ролі НПЗЗ були використані стандартні субстанції піроксикаму та ацетилсаліцилової кислоти, а також таблетовані форми ортофену та індометацину, які вводили одноразово внутрішньошлунково за 1 год. до субплантарного введення флогогену в дозах 0,5 ЕД<sub>50</sub>. Глюкозамінову кислоту (ГАК) вводили одноразово внутрішньошлунково або внутрішньоочеревинно через 15 хв. після



Таблиця

**Антиексудативна активність індометацину, ортофену, піроксикаму та ацетилсаліцилової кислоти в 0,5 ЕД<sub>50</sub> при їх комбінації з глюкозаміновою кислотою (n=80)**

Серія досліджу	Умови досліджу	Доза, мг/кг	Шлях введення	Антиексудативна активність (%)	Стат. аналіз
I	Глюкозамінова кислота (ГАК)	50,0	В/ш	+6,6	p>0,10
II	Індометацин	2,5	В/ш	27,7±6,2	p<0,05
III	Індометацин+ГАК	2,5 50,0	В/ш в/ш	31,0±6,9	p<0,05 p <sub>1</sub> >0,10
IV	Індометацин+ГАК	2,5 50,0	В/ш в/о	59,4±3,3	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
V	ГАК+Індометацин	50,0 2,5	В/о в/ш	55,3±7,8	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,02 p <sub>2</sub> <0,05
VI	Ортофен	4,0	В/ш	33,3±6,7	p<0,05
VII	Ортофен+ГАК	4,0 50,0	В/ш в/ш	34,4±4,8	p<0,05 p <sub>1</sub> >0,10
VIII	Ортофен+ГАК	4,0 50,0	В/ш в/о	50,3±7,2	p<0,002 p <sub>1</sub> >0,10 p <sub>2</sub> >0,05
IX	ГАК+Ортофен	50,0 4,0	В/о в/ш	49,1±0,9	p<0,002 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05
X	Піроксикам	1,0	В/ш	31,7±7,8	p<0,05
XI	Піроксикам+ГАК	1,0 50,0	В/ш в/ш	32,1±9,2	p<0,05 p <sub>1</sub> >0,10
XII	Піроксикам+ГАК	1,0 50,0	В/ш в/о	78,9±9,8	p<0,002 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,02
XIII	ГАК+Піроксикам	50,0 1,0	В/о в/ш	60,8±6,1	p<0,002 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
XIV	Аспірин	48,0	В/ш	23,4±4,4	p<0,05
XV	Аспірин 4-ГАК	48,0 50,0	В/ш в/ш	24,0±4,9	p<0,05 p <sub>1</sub> >0,10
XVI	Аспірин+ГАК	48,0 50,0	В/ш в/о	59,6±6,3	p<0,002 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01
XVII	ГАК+Аспірин	50,0 48,0	В/о в/ш	55,8±7,6	p<0,002 p <sub>1</sub> <0,02 p <sub>2</sub> <0,01

Примітка: p — достовірність різниці розходжень у порівнянні з контролем; p<sub>1</sub> — достовірність різниці розходжень у порівнянні з контролем НПЗЗ; p<sub>2</sub> — достовірність різниці розходжень у порівнянні з контролем НПЗЗ+ГАК в/ш.

введення НПЗЗ, а в іншій серії — за 15 хв. до введення НПЗЗ і самостійно (без сполучення з НПЗЗ) у максимально ефективній дозі на цій моделі запалення — 50 мг/кг. Антиексудативну активність речовин, що вивчалися, визначали за різницею маси кінцівок мишей, попередньо ампутованих на рівні тазостегнового суглоба [13]. Отримані результати опрацьовували методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Ст'юдента, застосовуючи програму Excel-97 на IBM-486 [8].

### Результати та їх обговорення

Аналіз результатів серій експериментів при комбінованому введенні НПЗЗ із глюкозаміновою кислотою свідчить про неоднозначний вплив останньої на антиексудативну активність протизапальних препаратів (див. табл.).

Сполучення ГАК із індометацином показало найбільш виражений ефект у серіях IV і V, що

відрізняється від результатів серій II і III. Результати експерименту дозволяють говорити про потенціювання фармакологічного ефекту в серіях IV і V. У той же час у серії III суттєвого впливу ГАК на антиексудативну активність індометацину не було відзначено.

У серіях VIII і IX експериментів з ортофеном також спостерігалось збільшення фармакологічного ефекту в порівнянні з серіями VI і VII, проте дещо менш виражене, ніж при сполученні ГАК із індометацином. Внутрішньошлункове введення глюкозамінової кислоти на фоні ортофену (серія VII) не викликало вірогідно значимої зміни антиексудативної активності.

Аналіз результатів серій експериментів із піроксикамом (серії X-XIII) та аспірином (серії XIV-XVII) свідчить про виражений потенціюючий ефект у серіях XII-XIII і XVI-XVII. Проте як і у серіях III та VII, у серіях XI і XV значима зміна протизапальної активності не відзначалася.

Таким чином, при вивченні антиексудативного ефекту НПЗЗ при сполученні з глюкозаміновою кислотою були виявлені загальні закономірності. Ентеральне введення ГАК не має якогось суттєвого впливу на антиексудативну дію основних НПЗЗ. У той же час, при парентеральному шляху введення глюкозамінової кислоти відбувається виражене посилення антиексудативної активності НПЗЗ, яке не залежить від того, до або після стандартного препарату вводилася ГАК.

Отримані результати співпадають з даними, отриманими нами раніше, стосовно можливості потенціювання антиексудативного ефекту НПЗЗ при парентеральному введенні глюкозаміну [6]. Шляхи метаболізму ендогенного глюкозаміну та глюкозамінової кислоти в організмі людини багато в чому схожі; на визначених етапах вони перетинаються [5], що дозволяє припустити близький механізм потенціювання дії



НПЗЗ двома ендogenousними метаболітами. Це питання потребує подальшого вивчення.

Отримані дані свідчать про раціональність сполучення НПЗЗ із глюкозаміновою кислотою, що дозволяє істотно підвищити їхню

ефективність при застосуванні більш низьких доз.

#### ВИСНОВКИ

1. Поєднання нестероїдних протизапальних засобів (індометацину, ортофену, піроксикаму, ацетилсаліцилової кислоти) з глюко-

заміновою кислотою дозволяє істотно підвищити їх ефективність при застосуванні більш низьких доз.

2. При застосуванні НПЗЗ раціонально вводити глюкозамінову кислоту парентерально.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Астахова А.В. //Безопасность лекарств. — 1998. — №2. — С. 3-8.
2. Базисная и клиническая фармакология / Под ред. Бертрама Г.Катцунга. — М.-С-Пб: Бином-Невский Дialect, 1998. — 670 с.
3. Дрогозов С.М., Плющ С.И., Зупанец И.А., Семенов А.Н. Возможность использования глюкозамина при гипоксии: Тез. докл. 2-й Всесоюз. конф. "Фармакологическая коррекция гипоксических состояний". — Гродно, 1991. — С. 201-202.
4. Дрогозов С.М., Богуцька О.Е., Яковлева Л.В., Зупанець І.А. //Фармац. журн. — 1987. — №6. — С. 19-21.
5. Дэглі С., Ніколсон Д. Метаболические пути / Пер. с англ. А.М.Мороза. — М.: Мир, 1973. — С. 147.
6. Зупанец И.А., Дрогозов С.М., Бездетко Н.В. и др. //Фармакол. и токсикол. — 1991. — №2. — С. 61-63.
7. Кузнецова В.М. Механизм антигипоксического действия некоторых противовоспалительных средств: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — К., 1987. — 18 с.
8. Лакин Г.Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.
9. Насонов Е.Л., Лебедева О.В. //Новости фармации и медицины. — 1996. — №1. — С. 3-9.
10. Нестероидные обезболивающие противовоспалительные средства: Пер. с англ. и нем. / Под ред. А.И.Трецинского. — К.: Вища школа, 1996. — 128 с.
11. Плющ С.І. Експериментальне обґрунтування застосування похідних D-(+)-глюкозаміну при термінальних станах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1995. — 29 с.
12. Яковлева Л.В., Дрогозов С.М., Зупанец И.А. //Хим.-фарм. журн. — 1989. — Т. 23, №6. — С. 765-768.
13. Яковлева Л.В., Зупанец И.А. Использование модели каррагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств. — Рук. деп. в УкрНИИНТИ 07.07.87. — №1908 — Ук.87. — 6 с.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 46-00-86.  
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 25.01.2000 р.



# МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ У ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ЙОХІМБІНУ

І.Г.Бутенко, С.В.Гладченко, І.П.Дзюба, Ю.Б.Лар'яновська

Державний науковий центр лікарських засобів

Ключові слова: йохімбін;  $\alpha_2$ -адреноблокатори; сперматогенез

*Досліджений вплив таблеток "Йохімбіну гідрохлориду" на морфофункціональні показники сперматогенезу у щурів. Встановлено, що внутрішньошлункове введення препарату протягом 60 діб в дозах 1 мг/кг і 5 мг/кг чинить стимулюючий вплив на сперматогенез у тварин. Показаний позитивний вплив йохімбіну гідрохлориду в дозі 1 мг/кг як на стадію формування статевих клітин (сперміогенез), так і на функціональний стан зрілих сперматозоїдів; підвищення дози препарату до 5 мг/кг приводить до певної стимуляції тільки сперміогенезу. Одержані результати підтверджуються даними експерименту в тесті доміантних летальних мутацій: одноразове введення йохімбіну гідрохлориду в дозі 5 мг/кг викликає вірогідне підвищення фертильності самців щурів на стадії сперматид. Зроблений висновок про доцільність застосування таблеток "Йохімбіну гідрохлориду" в комплексній терапії чоловічого безпліддя.*

У теперішній час спостерігається зростання кількості розладів еректильної функції у чоловіків. До того ж відомо, що екзогенні та ендогенні фактори, які чинять негативний вплив на копулятивну функцію, і разом з тим, у більшості випадків, призводять до пригнічення генеративної функції [2].

Протягом тривалого часу достатньо високоефективним лікарським засобом для лікування деяких форм еректильної дисфункції є селективний блокатор  $\alpha_2$ -адренорецепторів алкалоїд йохімбін [6, 7]. Особливості його фармакодинаміки дозволяють зробити припущення, що препарат може здійснювати певну дію і на процес сперматогенезу. Проте, в науковій літературі, яка висвітлює проблеми фертильності, такого роду дані відсутні.

Тому було доцільним вивчення впливу йохімбіну на морфофункціональні показники сперматогенезу у щурів.

## Матеріали та методи

Досліди проводились на 60 нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 180-200 г. Таблетки "Йохімбіну гідрохлориду" (ЗАТ "Здоров'я") вводили внутрішньошлунково в умовно-терапевтич-

ній дозі 1 мг/кг та в дозі 5 мг/кг протягом 60 днів — періоду сперматогенезу з дозріванням сперматозоїдів в епідидимісі (тут і далі дози наведені у перерахунку на субстанцію йохімбіну гідрохлориду) [4].

Щурам контрольної групи вводили розчинник — дистильовану воду. Після закінчення введення препарату тварин декапітували, в суспензії епідидимісу загальноприйнятими методами оцінювали показники морфофункціонального стану сперматозоїдів: концентрацію, рухливість, осмотичну та кислотну резистентність [4]. На серійних зрізах сім'яників проводили морфометричні дослідження стану сперматогенного епітелію з оцінкою таких параметрів: індексу сперматогенезу, кількості каналців з метафазою 2-го поділу дозрівання (12-та стадія мейозу), кількості каналців зі злушенням епітелієм, кількості сперматогоніїв в одному сім'яному каналці. Для гістологічного дослідження зразки тканини обробляли традиційними методами [3].

Для більш детального вивчення впливу препарату на конкретні стадії сперматогенезу в тесті доміантних летальних мутацій [5] проводили оцінку фертильності самців щурів. Йохімбіну гідрохлорид вводили одноразово в

дозі 5 мг/кг, після чого самців ( $n=15$ ) спаровували з інтактними віргінними самками з попередньо встановленим нормальним естральним циклом. Спаровування проводили в індивідуальних клітках (1 самець на 3 самки). Підсадки самок проводили кожні 10 днів на протязі постмейотичних стадій сперматогенезу [4]. Запліднення реєстрували за наявністю сперматозоїдів у вагінальному мазку. Всіх відсажених самок декапітували на 20 день після спаровування. Контролем у цій серії експериментів були інтактні самці ( $n=15$ ), яких спаровували з інтактними самками.

Отримані результати були оброблені статистично з використанням критеріїв Ст'юдента та Мана-Уїтні (сперматогенез) і критерію  $\chi^2$  (доміантні леталі) [1].

## Результати та їх обговорення

В результаті проведеного експерименту було встановлено, що тривале введення йохімбіну гідрохлориду в дозі 1 мг/кг викликає значне (практично в 2 рази) подовження часу збереження рухливості сперматозоїдів, вірогідне підвищення відсотку рухомих форм клітин, осмотичної та кислотної резистентності (див. табл.). При введенні йохімбіну гідрохлориду в дозі 5 мг/кг не



Таблиця

## Показники сперматогенезу щурів після 60-добового введення таблеток "Йохімбіну гідрохлориду"

Показники	Експериментальні групи		
	контроль	йохімбіну г/х, 1 мг/кг	йохімбіну г/х, 5 мг/кг
Концентрація сперматозоїдів, млн./мл	36,0±1,82	40,3±1,67	37,7±1,52
Час збереження рухливості, хв.	369±16,2	605±23,1*	387±28,0
Рухливі спермії, %	71,6±3,42	83,5±4,56*	69,3±2,87
Кислотна резистентність, рН	4,0±0,33	3,3±0,17*	3,8±0,12
Осмотична резистентність, % NaCl	2,2±0,04	2,5±0,03*	2,4±0,04
Кількість сперматогоніїв в каналці	51,1±0,62	56,5±0,78*	54,2±0,50*
Індекс сперматогенезу, бали	3,2	3,5*	3,4*
Кількість каналців з 12-ю стадією мейозу, %	3,5±0,40	3,4±0,37	3,9±0,23
Кількість каналців зі злущеним епітелієм, %	0,30±0,21	0,30±0,15	0,40±0,22

Примітки: \* — різниця вірогідна відносно показників інтактних тварин ( $p < 0,05$ );  $n=10$  в кожній експериментальній групі. відмічались суттєві зміни функціонального стану сперматозоїдів: практично всі параметри у щурів цієї групи знаходились в межах показників контрольних тварин.

Крім того, морфологічна оцінка показників, що характеризують стан сперматогенезу, показала вірогідне підвищення індексу сперматогенезу під впливом йохімбіну гідрохлориду як в дозі 1 мг/кг, так і в дозі 5 мг/кг (табл.). При оглядовій мікроскопії в обох групах тварин, яким вводили препарат, привертало увагу збільшення чисельності каналців зі зрілими сперматозоїдами в просвіті та каналців зі сперматидами на пізніх етапах сперміогенезу.

Отримані результати свідчать про стимулюючий вплив препарату на сперматогенез в обох досліджуваних дозах. Однак, якщо

введення йохімбіну гідрохлориду в дозі 1 мг/кг позитивно впливає як на стадію формування статевих клітин (сперміогенез), так і на функціональний стан зрілих сперматозоїдів, то при підвищенні дози препарату до 5 мг/кг спостерігається певна стимуляція тільки сперміогенезу.

Це підтверджується також результатами, одержаними в тесті домінуючих летальних мутацій. Виявилось, що одноразове введення йохімбіну гідрохлориду самцям щурів у дозі 5 мг/кг не впливає на фертильність тварин на стадії зрілих сперматозоїдів: відсоток самок, вагітних від дослідних та контрольних самців, практично не відрізнявся і був на рівні 80%. На стадії пізніх сперматид показник фертильності складав у контрольній групі 78%, у

дослідній — 93% ( $p=0,036$ ), на стадії ранніх сперматид — відповідно 80% і 100% ( $p=0,002$ ).

Одним з можливих пояснень зареєстрованих ефектів є, на нашу думку, типова для йохімбіну дія — посилення кровопостачання статевих органів [2, 6], що приводить до поліпшення трофіки сім'яників.

## ВИСНОВКИ

1. Відомий препарат "Афродізіак йохімбін" чинить позитивний вплив на морфофункціональний стан сперматозоїдів та фертильність самців щурів.

2. Отримані дані дозволяють запропонувати використання таблеток "Йохімбіну гідрохлориду", крім традиційної сфери — для лікування еректильної дисфункції, також у комплексній терапії чоловічого безпліддя.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Готов Н.В., Животовский Л.А., Хованов Н.В., Н.Н.Хромов-Борисов. Биометрия. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. — 264 с.
2. І.І.Горпинченко, Л.П.Імшинецька, М.І.Бойко та ін. Клінічна сексологія та андрологія / За ред. О.В.Возіанова, І.І.Горпинченка. — К.: Здоров'я, 1996. — 536 с.
3. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. — Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. — 424 с.
4. Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и их влияния на репродуктивную функцию. — М., 1986. — 24 с.
5. Оцінка мутагенности новых лекарственных средств (Методические рекомендации). — М., 1991. — 36 с.
6. Carey M.P., Johnson B.T. //Arch. Sex. Behav. — 1996. — Vol. 25, №4. — P. 341-360.
7. Garsia-Reboll L., Mulhall J.P., Godstein I. //Drugs Aging. — 1997. — Vol. 11, №2. — P. 140-151.

Адреса для листування: 61058, м. Харків, вул. Астрономічна, 33. Тел. (0572) 44-10-33.  
Державний науковий центр лікарських засобів

Надійшла до редакції 22.02.2000 р.





# БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОКІНЕТИКА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ

## 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

**СТЕФАНОВ О. В..**

д. б. н., професор,  
член-кореспондент  
АМН України

**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 ДОСЛІДЖЕННЯ РЕТАРДНИХ КАПСУЛ НАТРІЮ ДИКЛОФЕНАКУ

*В.В.Лібіна, Л.О.Бобрицька\*, В.І.Чуєшов\*, Т.В.Андріанова, О.В.Тимченко*

Державний науковий центр лікарських засобів  
Національна фармацевтична академія України\*

*Ключові слова: натрію диклофенак; капсули "Диклофенак-ретард"; біофармацевтичні дослідження; фармакокінетика; фармакодинаміка*

*Представлені матеріали біофармацевтичних досліджень капсул "Диклофенак-ретард" (ВАТ ФФ "Здоров'я"), які містять 75 мг натрію диклофенаку, а також комплекс допоміжних речовин, що сприяють рівномірному вивільненню діючої речовини з лікарської форми. Встановлено, що препарат забезпечує поступове всмоктування лікарської речовини з шлунково-кишкового тракту і тривалу підтримку досить високого рівня його концентрації в крові. Ця лікарська форма проявляє високий анальгетичний ефект, тривалість якого значно перевищує дію субстанції диклофенаку. Підібраний склад допоміжних речовин і технологія отримання капсул "Диклофенак-ретард" дозволили створити ретардний препарат натрію диклофенаку пролонгованої дії, що підтверджується його фармакокінетичними і фармакодинамічними характеристиками.*

Створення ретардних лікарських препаратів пролонгованої дії визнане у світовій фармації як надійний засіб підвищення ефективності і безпечності фармакотерапії, рентабельності виробництва, зручності використання пацієнтами і медичним персоналом.

Використання різних сучасних допоміжних фармацевтичних речовин, головним чином полімерів, а також спеціальних технологічних прийомів дозволяє створювати лікарські форми з певними властивостями: швидкістю і ступенем всмоктування діючої речовини, тривалістю її циркуляції в системі кровообігу, швидкістю розподілення в тканинах і виведення, досягати пролонгації рівня терапевтичних концентрацій в крові, оптимальної біодоступності, а отже й підвищувати ефективність препарату в цілому. З цією метою були створені ретардні лікарські препарати пролонгованої дії, які містять збільшену дозу діючої речовини.

Суттєвого значення ретардування як біофармацевтичний прийом набуває для групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) [2, 3]. Це обумовлено тим, що НПЗЗ призначаються на тривалий строк з кратністю прийому 3-4 рази на добу і характеризуються досить високою токсичністю. До найбільш ефективних НПЗЗ належить натрію диклофенак, який є лідером за об'ємом продажів серед препаратів даної групи [5].

Мета роботи полягала у біофармацевтичних дослідженнях ретардної лікарської форми натрію диклофенаку — капсул "Диклофенак-ретард" (ВАТ ФФ "Здоров'я") та вивченні особливостей її фармакокінетики і фармакодинаміки.

### Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були капсули "Диклофенак-ретард", наповнені гранулами, які містять

75 мг натрію диклофенаку, а також комплекс допоміжних фармацевтичних речовин — полімерів і низькомолекулярних сполук. Такий склад капсул забезпечує необхідне рН та вивільнення діючої речовини з лікарської форми в кишечнику з наступним всмоктуванням її в кров.

Дослідження проводились у порівнянні з закордонним аналогом — капсулами "Диклоберл-ретард" (Berlin-Chemie, Німеччина), а також із субстанцією натрію диклофенаку в твердих желатинових капсулах без жодних допоміжних речовин на статевозрілих кроликах породи шиншила масою 2,8-3,4 кг. Капсули вводили одноразово перорально по одній капсулі (без порушення цілісності) в дозі 25 мг/кг. Така доза знаходиться в діапазоні ефективних доз натрію диклофенаку в експериментах на тваринах [6, 7].

Кров для аналізу відбирали із крайової вени вуха кроликів у пробірках, завчасно гепаризованих до і протягом 24 годин після введення препаратів. Кількісне визначення вмісту натрію диклофенаку в плазмі проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з використанням системи GILSON (Франція)

**В.В.Лібіна** — кандидат біол. наук, завідувачка лабораторії експериментальної фармакокінетики, біоеквівалентності і токсикокінетики Державного наукового центру лікарських засобів (м. Харків)

**Л.О.Бобрицька** — аспірант кафедри заводської технології ліків Національної фармацевтичної академії України (м. Харків)



Таблиця 1

## Фармакокінетичні параметри диклофенаку після введення капсул "Диклофенак-ретард" і "Диклоберл ретард"

Параметри фармакокінетики	"Диклофенак-ретард"	"Диклоберл-ретард"
$C_{max}$ , мкг/мл	3,82	2,91
$T_{max}$ , год.	1	2
$K_{el}$ , год <sup>-1</sup>	0,076	0,080
MRT, год.	12,2	14,8
$T_{1/2}$ , год.	9,1	8,7
$V$ , л	32,7	26,4
$Cl_T$ , л/год.	2,486	2,116
$AUC^{0 \rightarrow 24}$ , мкг · год./мл	25,51	28,33
$AUC^{0 \rightarrow \infty}$ , мкг · год./мл	30,17	35,45
$C_{max}/AUC^{0 \rightarrow \infty}$	0,127	0,082
$f$ , %	85,1	100,0

з попередньою екстракцією та концентруванням речовини.

Умови хроматографії були такими: хроматографічна колонка (4,6x250 мм), Zorbax ODS (C18); рухома фаза — ацетонітрил-метанол-ацетатний буфер 0,02 Моль (рН 7,0) у співвідношенні 5:2:13; потік елюента — 1,5 мл/хв.; детектор UV-VIS Holochrom; довжина хвилі детектування — 215 нм; AUFS-0,05.

Час витримки натрію диклофенаку — 7,5 хв. Ступінь його екстракції з плазми складає  $90 \pm 5\%$ . Мінімально визначувана кількість лікарської речовини — 0,015 мкг/мл.

Концентрацію натрію диклофенаку визначали за калібрувальним коефіцієнтом, розрахованим за методом найменших квадратів [1] та за висотою піку хроматограми. Системні параметри фармакокінетики були розраховані за допомогою модельно-незалежного методу статистичних моментів з використанням прикладної математичної програми M-ind [4].

Анагетичну активність оцінювали в умовах ноціцепції запального генезу на моделі оптовокислих "корчів" щурів [8]. Враховуючи те, що розроблений препарат є лікарською формою пролонгованої дії, ми досліджували також динаміку розвитку його знеболюючого ефекту. З цією метою для кожного досліджуваного зразка були сформовані групи тварин, у яких ефект оцінювали

через 0,5, 2 і 4 години після введення препарату. Ефект визначали за зменшенням числа "корчів" у порівнянні з контрольними (нелікованими) щурами.

Досліди були проведені на нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 170-250 г. Капсули "Диклофенак-ретард" і "Диклоберл-ретард", а також субстанцію натрію диклофенаку вводили одноразово перорально у вигляді водної дисперсії капсульної маси або субстанції в дозах 10 і 50 мг/кг.

Статистичну обробку результатів проводили загальноприйнятими у фармакології методами, розраховуючи середні значення показників ( $\bar{x}$ ) і стандартну помилку ( $S_x$ ). Достовірність різниць між середніми значеннями визначали за  $t$  критерієм Ст'юдента. Імовірність отриманих результатів оцінювали на рівні значимості не менш 95% ( $p < 0,05$ ).

## Результати та їх обговорення

Результати дослідження фармакокінетики, показані на рис. 1, свідчать про те, що розроблений склад допоміжних речовин капсул "Диклофенак-ретард" і технологія їх отримання в основному забезпечують кінетичні характеристики, необхідні для пероральної ретардної лікарської форми.

При одноразовому внутрішньошлунковому введенні кроликам натщесерце капсул "Диклофенак-ретард" спостерігається досить швидке всмоктування діючої



Рис. 1. Динаміка вмісту натрію диклофенаку в плазмі крові кроликів після введення капсул "Диклофенак-ретард" і препарату порівняння.

речовини в системний кровообіг. Вже через 0,5 год. в крові реєструються концентрації диклофенаку, близькі до максимальних значень.  $C_{max}$  досягається через 1 год. після введення капсул і складає 3,8 мкг/мл.

Фармакокінетична крива диклофенаку при вживанні капсул "Диклофенак-ретард" на фазі розподілу і виведення має двочастинний характер: відносно різкий спад в період від 1 до 2 год. і далі тривале, з поступовим зниженням плато аж до 24 год. спостереження.

В цілому, кінетика концентрації диклофенаку в крові кроликів свідчить про те, що розроблена лікарський препарат забезпечує досить швидке всмоктування і тривалу циркуляцію діючої речовини в системі кровообігу. Лише до 24 год. після введення капсул "Диклофенак-ретард" в крові кроликів реєструються відносно низькі концентрації диклофенаку, які не перевищують 10% від максимального рівня.

Фармакокінетична крива натрію диклофенаку при введенні препарату порівняння має аналогічний характер. Кінетичні константи, що характеризують всмоктування, розподіл, виведення натрію диклофенаку, для обох досліджуваних лікарських препаратів мають близькі значення (табл. 1).

Аналіз наведених фармакокінетичних параметрів підтверджує висновок про те, що при внутрішньошлунковому введенні капсул "Диклофенак-ретард", як і препарату порівняння, спостерігається досить швидке всмоктування натрію диклофенаку з шлунково-кишкового тракту ( $T_{max}=1$  год.) і його тривале перебування в крові (період



Таблиця 2

**Аналгетична активність капсул "Диклофенак-ретард" і препаратів порівняння при  
оцтовокислих "корчах" щурів**

Назва препаратів	Доза, мг/кг	Час*, год.					
		0,5		2		4	
		кількість "корчів"	ефект, %	кількість "корчів"	ефект, %	кількість "корчів"	ефект, %
Контроль, неліковані	-	28,3±2,4	-	23,8±2,9	-	29,2±2,2	-
Капсули "Диклофенак-ретард"	10,0	29,1±2,0	0	11,8±2,0*	50,7	24,8±2,1	15,2
	50,0	27,7±2,0	2,3	5,0±1,6*	79,0	16,4±2,0*	43,9
Капсули "Диклоберл-ретард"	10,0	28,8±2,3	0	11,2±2,1*	52,9	26,8±3,0	8,4
	50,0	26,9±2,6	4,9	4,8±2,3*	79,8	20,3±2,5*	30,7
Субстанція натрію диклофенаку	10,0	22,5±2,6	20,5	17,9±2,9	25,1	29,4±2,4	0
	50,0	17,7±2,3*	37,7	12,9±2,4*	46,0	26,0±3,2	11,0

Примітка: — час від моменту введення препарату перед ін'єкцією оцтової кислоти; \* —  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем; кількість тварин в експериментальних групах — 10.

напіввиведення —  $T_{0,5}$  = близько 9 год., середній час затримання в крові —  $MRT=12-14$  год.). Розроблена лікарська форма характеризується досить високим ступенем відносної біодоступності, яка складає 85,1%.

Слід відмітити, що при внутрішньошлунковому введенні кроликам субстанції диклофенаку в твердих желатинових капсулах без допоміжних речовин вже че-

рез 15 хв. спостерігаються практично пікові значення його концентрації (5,9 мкг/мл).  $C_{max}$  відмічається через 0,5 год. і в 2 рази перевищує цей показник для капсул "Диклофенак-ретард" (6,8 і 3,8 мкг/мл відповідно). При цьому через 2 години після введення субстанції диклофенаку його рівень у крові вдвічі нижчий, ніж при використанні ретардної форми (1,1 і 2,4 мкг/мл відповідно).

Таким чином, порівняльний аналіз даних фармакокінетики диклофенаку при його введенні у формі "Диклофенак-ретард", "Диклоберл ретард" і субстанції дозволяє зробити висновок про те, що розроблений препарат забезпечує повне всмоктування діючої речовини зі шлунково-кишкового тракту і тривале додержання його відносно високого рівня концентрацій в крові. При цьому важливою є відсутність на фармакокінетичних кривих ретардних форм, що свідчить про відсутність в крові тварин особливо різких підйомів концентрацій диклофенаку (таких, як при введенні субстанції), що може збільшити ризик розвитку побічних ефектів препарату.

При розробці лікарської форми диклофенаку пролонгованої дії особливий інтерес становлять дослідження її фармакодинаміки в порівнянні зі субстанцією (табл. 2).

Наведені в табл. 2 дані свідчать про те, що динаміка аналгетичного

ефекту як розроблених ретардних капсул "Диклофенак-ретард", так і їх закордонного аналогу відрізняється від такої субстанції натрію диклофенаку. Знеболюючий ефект ретардних препаратів розвивається поступово, досягає максимуму через 2 години після введення і потім знижується, зберігаючись на досить високому рівні на протязі наступних 2 годин (до кінця періоду спостереження). Аналгетична дія субстанції диклофенаку виявляється вже протягом 1 години після введення, однак за тривалістю і виявленню поступається беззаспокойливому ефекту ретардних препаратів: через 4 години після введення ефект субстанції практично відсутній (рис. 2).

Сумарний аналгетичний ефект капсул "Диклофенак-ретард", розрахований як площа під кривою "ефект-час" (рис.2), при введенні препарату в дозі 10 мг/кг складає 103,9, що відповідає такому показнику для закордонного прототипу (101,0) і в 1,6 рази перевищує такий для субстанції диклофенаку (64,4). При введенні в дозі 50 мг/кг сумарні знеболюючі ефекти досліджуваних препаратів складають відповідно 184,5; 175,2 і 129,2.

В цілому одержані результати свідчать про те, що капсули "Диклофенак-ретард" є активним нестероїдним протизапальним засобом пролонгованої дії.

#### ВИСНОВКИ

1. Фармакокінетичні дослідження свідчать про те, що капсу-

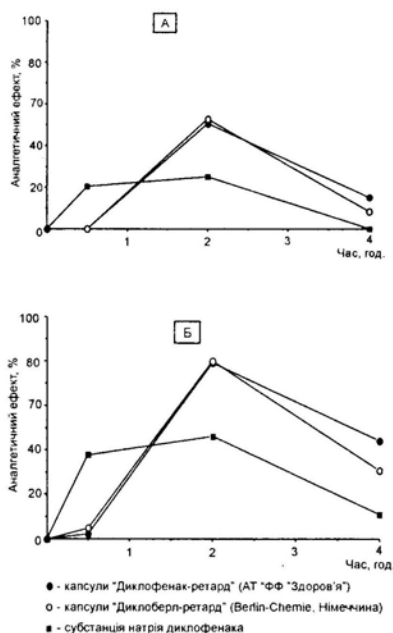


Рис. 2. Динаміка аналгетичної активності капсул "Диклофенак-ретард" і препаратів порівняння на моделі оцтовокислих "корчів" щурів при введенні в дозі 10 мг/кг (А) та 50 мг/кг (Б).



ли “Диклофенак-ретард” забезпечують поступове всмоктування лікарської речовини з шлунково-кишкового тракту і тривале утримування на досить високому рівні його терапевтичних концентрацій в крові.

2. Капсули “Диклофенак-ретард” проявляють високий анальгетичний ефект, тривалість якого значно перевищує дію субстанції натрію диклофенаку.

3. Склад допоміжних фармацевтичних речовин і техноло-

гія отримання капсул “Диклофенак-ретард” дозволили створити ретардний препарат натрію диклофенаку пролонгованої дії, що підтверджується його фармакокінетичними і фармакодинамічними характеристиками.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Булатов М.И., Калинин И.П. *Практическое руководство по фотокolorиметрическим и спектрофотометрическим методам анализа.* — Л., 1976. — С. 277-281.
2. Мохорт М.А., Чайка Л.О. // *Фармакол. вісник.* — 1997. — №3. — С. 17-23.
3. Перцев І.М., Зупанець І.А. // *Клінічна фармація.* — 1999. — Т. 3, №2. — С. 128-132.
4. Пиотровский В.К. // *Фармакол. и токсикол.* — 1986. — №5. — С. 118-127.
5. Рынок нестероидных противовоспалительных средств в США. // *Химико-фармацевтическое производство за рубежом. Экспресс-информация.* — М., 1990. — Вып. 15. — С. 4-5.
6. Ferreira S.H. In: *The Pharmacology of Inflammation* / Ed. I.L.Bonta, M.A.Bray, M.J.Parnham. — Amsterdam, New York, Oxford, 1985. — P. 110.
7. Grau M., Guasch J., Montero J.L. // *Arzneim. Forsch.* — 1991. — Vol. 41 (II), №12. — P. 1265-1276.
8. Niemegeers C.J.E., Van Bruggen J.A.A., Janssen P.A.J. // *Arzneim. Forsch.* — 1975. — Vol. 25. — P. 1505-1509.

Адреса для листування: 61176, м. Харків,  
вул. Блюхера, 4. Тел. (0572) 67-91-51.  
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 18.05.2000 р.

## Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про побічну дію препарату “Палін” (табл. по 0,4 г) виробництва фірми “KRKA” (Словенія)

1. У хворої 79 років з хронічним циститом та гастритом після застосування в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнтка отримувала но-шпу) препарату “Палін” перорально по 0,8 г на добу на 6 день з'явилися скарги на нудоту (до блювання). Препарат був відмінений. Додатково призначався церукал. Зазначені явища зникли без наслідків.

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

2. У хворої 69 років з каменем миски лівої нирки та хронічним пієлонефритом після застосування в комплексній консервативній фармакотерапії (одночасно пацієнтка отримувала авісан) препарату “Палін” перорально по 0,8 г на добу на 6 день з'явилися висипи на шкірі обличчя та рук. Препарат не відміняли. Додатково був призначений діазолін. Зазначені явища зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від Інституту урології та нефрології АМН України.



## ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ З РОТОКАНОМ ПРОТІЕКЗЕМНОЇ ДІЇ

Л.О.Печеніжська, О.Х.Пімінов, А.П.Красноперова\*

Національна фармацевтична академія України  
Харківський національний університет\*

**Ключові слова:** фармакокінетика; комбінована мазь; екзема; радіоактивна індикація

*Наведені результати вивчення фармакокінетики комбінованої мазі з ротоканом на поліетиленоксидній основі протіекземної дії. Фармакокінетичне дослідження проводили методом *in vivo* за вивільненням радіоактивного міді сульфату, який входив до складу мазі, що досліджується. При цьому як мітку використали радіоактивний ізотоп сірки  $^{35}\text{S}$ . Методом радіоактивної індикації доведено, що фармакокінетика вивчаємої мазі у щурів з експериментальним запаленням шкіри відрізняється більш швидким накопиченням препарату у шкірі, елімінацією в тканинах та органах, ніж у здорових тварин. Максимальне утримання міді сульфату ( $^{35}\text{S}$ ) в шкірі, нирках, фекаліях дозволяє зробити висновок про те, що накопичення діючих речовин мазі відбувається в шкірі, а їх виведення відбувається через нирки та шлунково-кишковий тракт.*

За даними вітчизняної та закордонної літератури внаслідок широкого використання космобіотиків, впливу різних факторів навколишнього середовища, які різко послаблюють опір організму, за останні роки значно збільшилась кількість хворих на хронічні, часто рецидивуючі дерматози. Серед них екзема за даними різних авторів складають від 17 до 40%. [2, 3].

Екзема супроводжується ускладненнями частіше за інші захворювання шкіри. Необхідність тривалого багаторазового стаціонарного лікування робить актуальною цю проблему з урахуванням медичного та економічного аспектів.

Екзема належить до мультифакторної патології. Складність та недостатня з'ясованість патогенезу екзема, незрозуміла етіологія обумовлюють наявність багатьох методів лікування. Наявність, на теперішній час немає жодного досить надійного способу лікування, який би забезпечував повне одужання [1, 5, 7].

Для лікування екзем нами була розроблена комбінована мазь, до складу якої входили: фітокомплекс "Ротокан", кислота саліцилова, камфора та міді сульфат. Запропонована мазь впливає на етіологічні, патогенетичні, симптоматичні фактори, а також чинить профілактичну дію.

При створенні нових препаратів особливо важливого значення набувають фармакокінетичні дослідження, які, сприяючи розробці більш ефективних препаратів, а також схем лікування, дозволяють підтримувати задану концентрацію лікарських речовин в організмі протягом необхідного часу [6, 8].

### Матеріали та методи

Нами був використаний метод радіоактивної індикації, який дає можливість проводити більш точний контроль за фармакокінетикою лікарських речовин і вважається більш чутливим у порівнянні з іншими фізико-хімічними методами.

Радіоізотопні методи дозволяють проводити дослідження проникнення діючих речовин у м'які тканини у таких концентраціях, які відбуваються за фізіологічними умовами. Крім того, за допомогою радіоактивних ізотопів можна простежити за часом утримання радіоактивних речовин у тканинах живої істоти.

Фармакокінетичні дослідження розробляємої мазі проводили методом *in vivo* за вивільненням міді сульфату, який входив до складу вивчаємої мазі. При цьому як мітку використовували радіоактивний ізотоп сірки —  $^{35}\text{S}$ .

Всі інші компоненти складу вводили згідно з технологією, враховуючи їх фізико-хімічні властивості.

Досліди проводили на безпородних білих щурах-самцях з середньою вагою 150-200 г, яких утримували на звичайному раціоні.

Для вивчення фармакокінетики була виготовлена комбінована мазь з ротоканом, до складу якої вводили радіоактивний розчин міді сульфату. Фармакокінетичні дослідження мазі були проведені на 140 щурах, які були розподілені на дві групи. В першій групі були здорові тварини, а у тварин другої групи за 24 години

Л.О.Печеніжська — ст. викладач кафедри фармтехнології з фармакологією Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національної фармацевтичної академії України (м. Харків)

А.П.Красноперова — доктор хім. наук, зав. відділом радіохімії та радіоекології НДІ при Харківському національному університеті



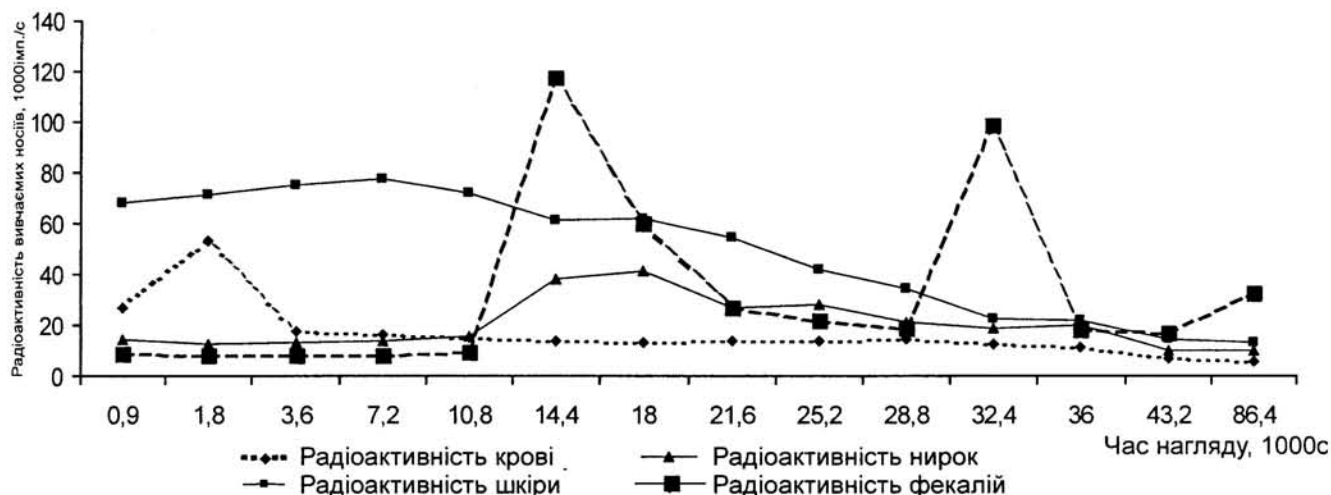


Рис. 1. Динаміка розподілу міді сульфату, міченого за  $^{35}\text{S}$ , в організмі здорових щурів при одноразовому використанні мазі.

до початку експерименту було викликане запалення шкіри шляхом нанесення на звільнену від шерсті ділянку шкіри 0,1 мл 50% олійного розчину скипидару.

Досліджувану мазь, мічену за  $^{35}\text{S}$ , наносили всім щурам у кількості 0,5 г. Проводили евтаназію щурів групами по п'ять тварин через 1/4, 1/2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 24 години. Для проведення радіометричного аналізу брали 0,5 мл крові та по 50 мг шкіри, нирок, фекалій. Розподіл радіоактивної міді вивчали методом сирих наважок на  $\alpha, \beta$ -автоматі NR R610 "Tesla"; похибка у визначенні складала не більше 10-15%. З цією метою зразки, що досліджувались, рівномірно розподіляли на мішені з металеві фольги діаметром 17 мм та проводили вимірювання радіоактивності мішеней. Час експозиції — 10 сек.

### Результати та їх обговорення

Динаміка розподілу міді сульфату, міченого за  $^{35}\text{S}$ , в організмі здорових щурів при одноразовому застосуванні розроблюваної мазі наведена на рис. 1. Як видно з отриманих результатів, у досліджуваних зразках є хвилеподібна зміна рівня радіоактивності. При цьому максимальна концентрація міді сульфату визначається в шкірі та у фекаліях тварин. Максимальний рівень радіоактивності за  $^{35}\text{S}$  у шкірі щурів був зафіксований нами на другій та п'ятій годинах, а повільне зниження на четвертій годині.

У крові пік рівня радіоактивності був зафіксований на 30-й хвилині, а різке зниження — на першій та дванадцятій годинах.

У тканинах нирок відбувається повільне зростання рівня радіоактивності, який досягає максимуму на 4-5 години, після чого спостерігається його повільне зниження.

У фекаліях пік радіоактивності спостерігається на четвертій та дев'ятій годині, а починаючи з п'ятої та десятої години, відбувається його різке зниження.

Для більш об'єктивної оцінки якості мазі, що досліджувалась, була додатково вивчена фармакокінетика на білих щурах з експериментальним запаленням шкіри. Отримані в результаті експерименту дані представлені на рис. 2.

Як видно з отриманих даних, у тканинах хворих тварин також спостерігалися хвилеподібні зміни рівня концентрації міді сульфату, міченої за  $^{35}\text{S}$ .

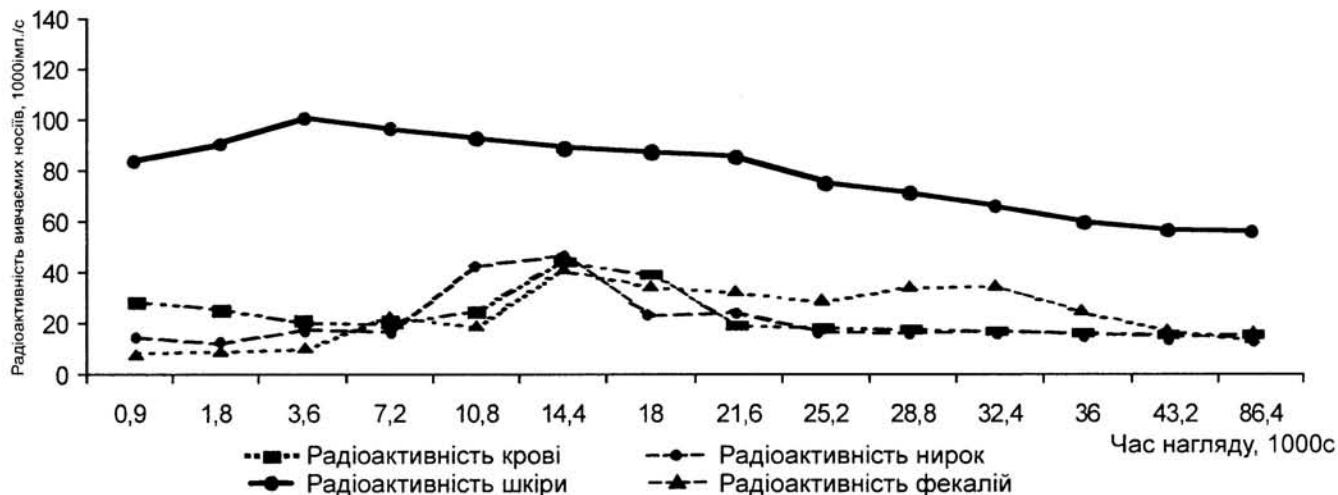


Рис. 2. Динаміка розподілу міді сульфату, міченого за  $^{35}\text{S}$ , в організмі щурів з експериментальним запаленням шкіри при одноразовому використанні мазі.



Характер динаміки накопичення міді сульфату в організмі хворих тварин відрізняється зсувом падінь рівня радіоактивності.

Динаміка розподілу міді сульфату в організмі щурів з експериментальним запаленням шкіри при одноразовому застосуванні показує, що максимальна радіоактивність шкіри щурів спостерігається на першій та другій годині, після чого відбувається повільне зниження рівня радіоактивності.

Максимальна радіоактивність у крові зафіксована на 4-5 годинах, після чого спостерігається її повільне зниження.

У тканинах нирок максимальний рівень радіоактивності спостерігається на першій, третій та четвертій годинах, а зниження — на другій та сьомій годинах.

У фекаліях пік радіоактивності спостерігається на 2, 4, 8 та 9 годинах, а зниження — на 3, 5, 10 годинах (відбувається запізнювання піку).

Підсумовуючи вищевикладене, доцільно зробити висновок про те, що фармакокінетика мазі, яка розроблюється, у тварин з експериментальним запаленням шкіри відзначається більш прискореним накопиченням препарату в шкірі, елімінацією накопичення у тканинах і органах і відповідним спізнюванням часу настання наступних максимумів та знижень його концентрації в крові у порівнянні з фармакокінетикою здорових щурів. Максимальне утримання міді сульфату у шкірі, нирках, фекаліях дозволяє припустити, що накопичення діючих речовин мазі здійснюється

в шкірі, а їх виведення відбувається через нирки і ШКТ.

Таким чином, моделювання фармакокінетики комбінованої мазі з ротоканом визначає перспективу її подальшого вивчення.

#### ВИСНОВКИ

1. В експерименті на білих безпородних щурах-самцях вивчена фармакокінетика комбінованої мазі з ротоканом на здорових та хворих тваринах.

2. Доведено, що фармакокінетика вивчаємої мазі у тварин з експериментальним запаленням шкіри відзначається більш швидким накопиченням препарату в шкірі.

3. Доведено, що накопичення діючих речовин мазі відбувається в шкірі, а виведення здійснюється через нирки та ШКТ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Безуглая Е.П. Разработка и исследование препаратов для местного лечения ран в фазе регенерации: Дисс. ... канд. фарм. наук. — Х., 1996. — 193 с.
2. Каруна Б.И. Экзема. — К.: Здоров'я. — 1989. — 176 с.
3. Корсун В.Ф., Кубанова А.А., Соколов С.Я. Фитотерапия экземы. — Мн.: Наука і техніка, 1995. — 276 с.
4. Косякова Н.И., Гражданкин Е.В., Банникова Н.П. и др. //Матер. I Нац. конф. Рос. Ассоциации алергологов и иммунофармакологов. Москва, 28-31 янв. — 1997. — С. 204.
5. Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов / Под ред. Ю.И. Москалева. — М.: Атомиздат, 1966. — 574 с.
6. Тихонов А. И., Ткачук И. А., Данькевич О. С.. Биофармацевтические исследования сиропов с фенольным гидрофильным препаратом прополиса: Матер. міжнародної конф. "Теорія і практика створення лікарських препаратів". — Х.: УкрФА. — 1998. — С. 281.
7. Stogmann W. //Chir. Prax. — 1990. — 42, №3. — P. 5-19-550.
8. Transdermal absorption of series of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NS AIDs): [Pap] 18Nat. Meet. Span. Soc. Pharmacol. Alicante, 2-4 nov. — 1994.

Адреса для листування: 61000, м. Харків,  
вул. Блюхера, 4. Тел. (0572) 67-91-81.  
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 02.03.2000 р.





# РЕФЕРАТИ

РЕФЕРАТЫ  
ABSTRACTS



UDC 616.12-008.46-085.225.2

## PHARMACOTHERAPEUTICAL CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CASES OF CHRONIC HEART FAILURE: COMPARATIVE EFFICIENCY OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS AND ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS RECEPTORS

A.N.Korzh

Comparative study of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II antagonists receptors on the functional state of endothelium of the patients with chronic heart failure has been carried out. As a result of the research it has been determined that angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II antagonists receptors reduce endothelial dysfunction by normalizing the ratio of endothelial vasoconstrictors (endotheline-1) and vasodilators (nitric oxide, prostacycline), that may play an important role in the realization of the clinical efficiency of the medicinal preparations studied. Besides that, the specificity of the changes of the indices characterizing endothelial function with respect to the activity of kallikrein-kinin system has been revealed, that is indicative of the kinins' influence on endothelial function in the dynamics of the treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors' application. Angiotensin II antagonists receptors did not exert essential influence on kallikrein-kinin system's indices.

UDC 616.12-009.72:611.018.74]-085.225.2

## CHANGES IN THE FUNCTIONAL STATE OF ENDOTHELIUM DURING THE TREATMENT OF ANGINA PECTORIS

A.N.Shelest

The functional state of endothelium of 47 patients with stable angina pectoris of the II functional class and of 44 patients with unstable progressive angina pectoris has been studied in the dynamics of antianginal therapy (isosorbide-dinitrate and corinfar) with application of angiotensin converting enzyme myopril during 18-21 days. It is shown that myopril's application during the basic therapy of the patients with different forms of angina pectoris prompted favourable clinical and laboratory changes. This process displayed in anti-ischemic effect with decrease of angina pectoris attacks' frequency. On the level of the systems, influencing endothelium functions much more considerable decrease in endotheline-1 and increase in the concentration of cGMP than those against the background of the basic therapy. Angiotensin converting enzyme myopril's prescription to the patients with angina pectoris is one of the elements of the pathogenetic therapy, promoting the vessel tonus' endogenic regulators' balance recovery.

УДК 616.12-008.46-085.225.2

## ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

А.Н.Корж

Проведено сравнительное изучение влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II на функциональное состояние эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью. В результате исследования установлено, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II уменьшают дисфункцию эндотелия путем нормализации соотношения эндотелиальных вазоконстрикторов (эндотелин-1) и вазодилаторов (оксид азота, простациклин), что может играть важную роль в реализации клинической эффективности изучаемых групп лекарственных средств. Кроме того, выявлена специфичность изменений показателей, характеризующих эндотелиальную функцию, по отношению к активности калликреин-кининовой системы, что свидетельствует о влиянии кининов на функцию эндотелия в динамике лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Антагонисты рецепторов ангиотензина II не оказывали существенного влияния на показатели калликреин-кининовой системы.

УДК 616.12-009.72:611.018.74]-085.225.2

## ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТЕНОКАРДИИ

А.Н.Шелест

У 47 больных стабильной стенокардией II функционального класса и 44 больных нестабильной прогрессирующей стенокардией изучено функциональное состояние эндотелия в динамике антиангинальной терапии (изосорбид динитрат и коринфар) и с использованием ИАПФ-миоприла в течение 18-21 дня. Показано, что использование ИАПФ-миоприла наряду с базисной терапией у больных различными формами стенокардии сопровождалось благоприятными клиническими и лабораторными изменениями. Это проявлялось в антиишемическом эффекте со снижением частоты приступов стенокардии. На уровне систем, оказывающих влияние на функции эндотелия, происходило большее снижение ЭТ-1 и повышение концентрации цГМФ, чем на фоне базисной терапии. Назначение больным стенокардией ИАПФ-миоприла является одним из элементов патогенетической терапии, способствующей восстановлению равновесия эндогенных регуляторов сосудистого тонуса.



UDC 616.131-008.331.1-02:616.233-002.2]-085  
LEVEL ENDOTHELIN-1 AND STATE HAEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH SECONDARY PULMONARY HYPERTENSION FOR TREATMENT NIFEDIPINE GITS

B.B.Samura, S.N.Polivoda

The research of preparation nifedipine's vasoactive action on the clinical situation, haemodynamic indexes, level of ET-1 in patient with SPH of bronchogenesis has been made. SPH characterizes with increase of ET-1's level, that correlates with PPA directly, are determined. It has been established that after the introduction per os of 30 mg's Nifedipine GITS one time the concentrations of Nifedipine in blood's plasma of patients with SPH have different middle data in dependence from been ore absents of indicants of CI. Vasodilating effect of Nifedepine GITS are linked with ability of preparation to decrease the level of ET-1. Reduction of blood's oxygenation decreases using Nifedipine GITS in patients wyth transiting SPH.

УДК 616.131-008.331.1-02:616.233-002.2]-085  
УРОВЕНЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 И СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ВТОРИЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НИФЕДИПИНОМ GITS

Б.Б.Самура, С.Н.Поливода

Проведено исследование действия вазоактивного препарата нифедипина GITS на клиническую картину, гемодинамические показатели, уровень ЭТ-1 у больных ВЛГ бронхолегочного генеза. Отмечено, что ВЛГ характеризуется повышением уровня ЭТ-1, который прямо коррелирует с ДЛА. Выяснено, что после однократного приема внутрь 30 мг нифедипина GITS концентрации нифедипина в плазме крови больных ВЛГ стремятся к значимо различающимся средним равновесным значениям в зависимости от наличия или отсутствия признаков СН. Вазодилатирующий эффект нифедипина GITS связан со способностью препарата снижать уровень ЭТ-1. Ухудшение оксигенации крови ограничивают применение нифедипина GITS у больных с транзиторной ВЛГ.

UDC 65.050:614.27  
APPLICATION OF ANTICOAGULANTS IN CASES OF CARDIOEMBOLIC INSULT

O.Ye.Dubenko

Analysis of the researches concerning the effectiveness of anticoagulants' application in cardioembolic insult' prophylaxis and therapy with the estimation of the risk of hemorrhagic transformation of brain infarction's development has been carried out. Heparine's prescription not earlier than 36 hours after the cardiogenic embolism development without hemorrhagic infarction during magnetically resonance tomography allows to reduce the risk of the hemorrhagic transformation. The insult' preventional strategy in cases of atrium fibrillation should include preventional therapy by means of anticoagulants of indirect activity.

УДК 65.050:614.27  
ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

О.Е. Дубенко

Проведен анализ исследований эффективности применения антикоагулянтов в профилактике и терапии кардиоэмболических инсультов с оценкой риска развития геморрагической трансформации инфаркта мозга. Назначение гепарина не ранее чем через 36 часов после развития кардиогенной эмболии при отсутствии геморрагического инфаркта при магнитно-резонансной томографии позволит снизить риск геморрагической трансформации. Стратегия предупреждения инсультов у больных фибрилляцией предсердий должна включать превентивную терапию антикоагулянтами непрямого действия.



---

UDC 616.839-036.11-02:614.876]-083.98**VEGETATIVE CRISES AND URGENT AID IN SUCH CASES TO CHERNOBYL ATOMIC POWER STATION ACCIDENT CONSEQUENCES' LIQUIDATORS**

I.A.Maystrenko

120 patients at the age varying from 35 to 55 have been examined on the basis of Kharkov region specialized dispensary centre of radiological protection of the population. The research complex included: detailed study of the complaints and the patients' anamneses, neurological examination in dynamics, study of the vegetative status, computer tomography (in case of need), echo-encephalography, reovasography, reoencephalography (usual and after nicotinic acid test) and electrocardiography. The research carried out revealed the most informative indications for the forecast of the vegetative crises development, which is a very frequent pathology state that results into structural disorders (external, internal and mixed hydrocephaly, indicators of cerebral cortex atrophy, areas of the rarefied cerebral tissue-mainly of paraventricular location) and into functional ones (vegetative disorders, superior integrative functions failures, vestibuloatactic syndrome); this fact should be taken into account when prescribing a course of treatment and solving expert problems.

---

UDC 616.366-002.2-07:616.153.915-39**STUDY OF THE LIPIDS' PEROXIDE OXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN BLOOD AND LIVER'S TISSUE OF THE PATIENTS WITH CHOLELITHIC DISEASE**

T.D.Zvyagintseva, O.Yu.Bychkova

The article deals with the questions of the lipids' peroxide oxidation's role and that of the antioxidant enzyme system's state in pathogenesis of cholelithic disease. Contemporary research methods have been applied, confirming already discovered pathophysiological disorders in the organism of a patient with cholelithiasis, that lead to a considerable intensification of the lipids' peroxide oxidation in blood and liver's tissue. 48 patients with chronic calculous cholecystitis underwent the examination. The authors came to conclusion that the extent of the lipids' peroxide oxidation disruption and that of the antioxidant systems' activity during the cholelithic disease depend merely upon the acuity and duration of the disease. Surgical correction of cholelithiasis does not lead to the total normalization of the lipids' peroxide oxidation indices and antioxidant system and thus shows the necessity of pathogenetically grounded antioxidant therapy in the post-operation period. The authors suggest that the preparation "Multisorb", antioxidant activity of which is to be investigated thoroughly, should be applied as one of the probable preparations for the correction of disorders exposed.

---

УДК 616.839-036.11-02:614.876]-083.98**ВЕГЕТАТИВНЫЕ КРИЗЫ И НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ НИХ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ**

И.А.Майстренко

На базе Харьковского областного специализированного диспансера радиационной защиты населения было обследовано 120 больных в возрасте от 35 до 55 лет. Комплекс исследований включал: детальное изучение жалоб и анамнеза больных, неврологический осмотр в динамике, исследование вегетативного статуса, КТ (выборочно), ЭХО-ЭС, РВГ, РЭГ фоновая и после пробы с никотиновой кислотой, ЭКГ. В результате проведенных исследований выявлены наиболее информативные признаки для прогнозирования развития вегетативных кризов, которые являются очень частым патологическим состоянием, проявляющиеся структурными (наружная, внутренняя и смешанная гидроцефалия, признаки атрофии коры головного мозга, участки разрежения мозговой ткани преимущественно паравентрикулярной локализации) и функциональными (вегетативные расстройства, нарушение высших интегративных функций, вестибуло-атактический синдром) расстройствами, что необходимо учитывать при назначении лечения и решения экспертных вопросов.

---

УДК 616.366-002.2-07:616.153.915-39**ИЗУЧЕНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В КРОВИ И ТКАНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Т.Д.Звягинцева, О.Ю.Бычкова

Освещена роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния антиоксидантной ферментной системы в патогенезе желчнокаменной болезни. Используются современные методы исследования, которые подтверждают уже известные патофизиологические отклонения в организме больного холелитиазом, приводящие к значительному усилению липопероксидации в крови и ткани печени. Исследования проведены у 48 больных, страдающих хроническим калькулезным холециститом. Сделаны выводы о том, что степень нарушений ПОЛ и активности антиоксидантной системы при желчнокаменной болезни во многом зависит от тяжести и длительности заболевания. Хирургическая коррекция холелитиаза не приводит к полной нормализации показателей ПОЛ и антиоксидантной системы, что диктует необходимость проведения патогенетически обоснованной антиоксидантной терапии в послеоперационном периоде. В качестве одного из возможных препаратов для коррекции выявленных нарушений авторы предлагают "Мультисорб", антиоксидантное действие которого подлежит дальнейшему углубленному изучению.

UDC 616.5-004.1-008.9:546.41]-085

CALCIUM EXCHANGE DISORDERS OF THE PATIENTS WITH LOCALIZED SCLERODERMIA AND THEIR MEDICAMENTOUS CORRECTION

I.M.Serbina

The article gives the study of calcium antagonist cinnarizine's influence on clinics and level of some parameters of calcium exchange (ionized calcium (iCa) and calmoduline (CM) in blood plasma and calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) in erythrocytes) of 46 patients with different forms of localized sclerodermia (LSD). The research carried out proved that  $\text{Ca}^{2+}$  level in erythrocytes, iCa and CM level in blood plasma of the patients with LSD had been increasing until treatment. The dependence of the mentioned parameters' disorders upon activity degree and duration of the pathological process has been determined. Cinnarizine's application in complex treatment allowed to achieve more efficient stabilization, regress of the disease and normalization of calcium exchange parameters and to prevent recidivations as well. The obtained results display the pathogenetic validity and prospects of the mentioned preparation's application in complex therapy of LSD. Aimed at improvement of therapeutical methods, further researches of calcium antagonist' application in cases of LSD should be carried out, as the article emphasizes.

UDC 616.516.5-085.275

APPLICATION OF THE PREPARATION "LIPINE" IN ATOPIC DERMATITIS TREATMENT

Ye.S.Shmelkova

The article discusses the role of lipid peroxidation (LP) processes disorders as a non-specific chain of pathogenesis, conditioning the damages of cell membranes in cases of atopic dermatitis. The LP products belong to highly active and toxic substances considerably damaging the structural components of cells. 22 patients with atopic dermatitis in the form of disseminated neurodermitis aged from 14 to 36 were under observation. The estimation of LP processes in accordance with malonic dialdehyde and diene conjugates content in erythrocytes and blood plasma of the patients has been accomplished. Prescription of the preparation "Lipine" to the patients in dose 0,5-1,0 g twice a day during 18-20 days in dependence upon the pathological process activity degree, promoted improvement of dermatosis clinics and regress. The preparation was well tolerated by all the patients and no side effects were registered. The antioxidant therapy's influence furthered normalization of LP indices in erythrocytes and blood plasma, especially of the patients with low and moderate activity degree.

УДК 616.5-004.1-008.9:546.41]-085

НАРУШЕНИЯ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ И ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ

И.М.Сербина

Изучено влияние антагониста кальция циннаризина на клинические проявления и уровень некоторых показателей кальциевого обмена (ионизированного кальция (iCa) и кальмодулина (КМ) плазмы, кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) в эритроцитах) у 46 больных различными формами ограниченной склеродермией (ОСД). Проведенные исследования показали, что у больных до лечения увеличивался уровень  $\text{Ca}^{2+}$  в эритроцитах, iCa и КМ — в плазме крови. Установлена зависимость нарушений изучаемых параметров от активности и давности патологического процесса. Включение циннаризина в комплексную терапию дерматоза позволило достичь более быстрой стабилизации и регресса заболевания, предупредить возникновение рецидивов и нормализовать показатели кальциевого обмена. Полученные результаты демонстрируют патогенетическую обоснованность и перспективность применения данного препарата в комплексной терапии ОСД. Отмечена необходимость дальнейшего изучения применения антагонистов кальция при ОСД с целью оптимизации методики лечения.

УДК 616.516.5-085.275

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА "ЛИПИН" В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Е.С.Шмелькова

Обсуждается роль нарушения процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) как неспецифического звена патогенеза, который обуславливает повреждение клеточных мембран при atopическом дерматите. Продукты ПОЛ относятся к высокоактивным и токсичным веществам, значительно повреждающим структурные компоненты клеток. Под наблюдением находилось 22 больных atopическим дерматитом в форме диссеминированного нейродермита в возрасте от 14 до 36 лет. Оценка состояния ПОЛ проводилась по содержанию малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в эритроцитах и плазме крови больных. Назначение пациентам препарата "Липин" в дозе 0,5-1,0 г два раза в день на протяжении 18-20 дней в зависимости от активности патологического процесса способствовало улучшению течения и регрессу клинических проявлений дерматоза. Препарат хорошо переносился всеми больными, побочного действия не имел. Под влиянием антиоксидантной терапии отмечена также нормализация показателей ПОЛ в эритроцитах и плазме крови, особенно при слабой и умеренной степенях активности.



---

UDC 618.177-02.616.43:64.664.018**APPLICATION OF PRIMOLUTE-NOR IN TREATMENT OF ENDOCRINE INFERTILITY OF WOMEN WITH HYPERPLASTIC PROCESSES IN ENDOMETRIUM**

A.M.Feskov

Complex examination and treatment of 90 patients with endocrine infertility and hyperplastic processes in endometrium have been accomplished. The patients were divided into 2 clinical groups, including 45 persons each. Induction of ovulation was achieved by means of prescribing patients of the both groups clostylebegit in accordance with the standard therapeutical methods. Patients of the 2-nd group underwent preliminary correction of hyperplastic processes in endometrium by means of prescribing them primolute-nor. The suggested method of preparing women with abovementioned diagnosis for pregnancy promoted successful pregnancy percentage increase from 33,6% to 62,2% and spontaneous abortions of pregnancy with term less than 12 weeks decrease from 37,5% to 14,2%.

---

УДК 618.177-02.616.43:64.664.018**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИМОЛЮТ-НОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ В ЭНДОМЕТРИИ**

А.М.Феськов

Проведено комплексное обследование и лечение 90 пациенток с эндокринным бесплодием с наличием гиперпластических процессов в эндометрии, которые были разделены на 2 клинические группы по 45 человек в каждой. Для индукции овуляции пациенткам обеих групп назначали клостилбегит по стандартной методике, а во второй группе проводили предварительную коррекцию гиперпластических процессов эндометрия назначением примолют-нора. Предложенный метод подготовки женщин с эндокринным бесплодием в сочетании с гиперпластическими процессами в эндометрии способствовал увеличению процента наступления беременности с 33,6% до 62,2% и снижению самопроизвольных аборт в сроке до 12 нед. с 37,5% до 14,2%.

---

UDC 618.1-006-08:061.3**EFFICIENCY OF USING ANTI-TUMOUR PREPARATIONS IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER**

S.M.Kartashov

Aimed at estimation of the efficiency of using chemotherapeutical schemes with platinum preparations (CP and CAP) in dependence upon tumour cells differentiation degree, the process spreading extent and regimens of cytostatics' use, 308 patients with ovarian cancer (OC) of 1-4 stages have been examined. Doses of the chemopreparations were standard and corresponded to the regimens of injection (3 or 4 weeks). It has been determined that keeping to the standard regimens of chemotherapy, allowing to maintain the standard "intensity" of cytostatics' doses, provides improvement of OC treatment results, especially it concerns patients with moderately and low-differentiated tumours. At the same time maintaining the standard "intensity" of a dose cases of highly-differentiated tumours practically does not influence the survival degree of the patients. It has been confirmed that the lower the tumour cells' differentiation degree is, than the more significant is keeping to the standard regimen of chemotherapy with platinum preparations.

---

УДК 618.1-006-08:061.3**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВО-ОПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ**

С.М.Карташов

С целью оценки эффективности применения схем химиотерапии с препаратами платины (СР и САР) в зависимости от степени дифференцировки опухолевых клеток, распространенности процесса и режимов использования цитостатиков было обследовано 308 больных раком яичников (РЯ) 1-4 ст. Дозы химиопрепаратов были стандартными и соответствовали режиму введения (3-х или 4-х недельному). Установлено, что соблюдение стандартных режимов химиотерапии, позволяющих поддерживать стандартную "интенсивность" дозы цитостатиков, приводит к улучшению результатов лечения РЯ, особенно у больных с умеренно- и низкодифференцированными опухолями. В то же время сохранение стандартной "интенсивности" дозы при высокодифференцированных опухолях практически не оказывает влияния на выживаемость больных. Подтверждено, что чем более низкую дифференцировку клеток имеет опухоль, тем большее значение имеет соблюдение стандартного режима химиотерапии препаратами платины.

---

UDC 615.276.015.21:615.31:547.963.1**INFLUENCE OF GLUCOSAMINIC ACID ON THE PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS**

N.V.Bezdetko, O.K.Ryadnykh

The results of the experimental study of glucosaminic acid's (GA) influence on the anti-exudative effect of contemporary non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) have been suggested. Investigation has been carried out on white mice on the model of acute aseptic inflammation caused by carragenine. Standard pyroxicam substance and acetylsalicylic acid as well as tablet forms of orthophen and indomethacin were introduced one-time intragastrically 1 hour before subplantar introduction of flogogen in the dose 0,5 ED<sub>50</sub>. GA was introduced one-time intragastrically or intraabdominally in 15 minutes after NSAID's introduction; in case of another serie this acid was introduced 15 minutes before NSAID's introduction. It has been shown that by parenteral method of GA's introduction expressive decrease of the anti-exudative activity of NSAID was observed independent on time of its introduction. The combination given allows to reduce effective doses of NSAID.

---

UDC 615.256.4:591.463.1**MORPHOFUNCTIONAL ALTERATIONS OF SPERMATOGENESIS OF RATS UNDER THE INFLUENCE OF YOHIMBINE**I.G.Butenko, S.V.Gladchenko, I.P.Dzyuba,  
Ju.B.Laryanovskaya

Influence of "Yohimbine hydrochloride" tablets on morphofunctional indices of spermatogenesis of rats has been studied. It has been determined that intragastric injection of the preparation during 60 days in doses 1 mg/kg and 5 mg/kg produces stimulating effect on spermatogenesis of animals. It has been shown that yohimbine hydrochloride in dose 1 mg/kg positively influences both the stage of germ cells formation (spermiogenesis) and functional state of mature spermatozooids. Increase of the preparation's dose causes only certain stimulation of spermiogenesis. The results obtained are confirmed by the data of dominant lethal mutations experimental test: one injection of yohimbine hydrochloride in dose 5 mg/kg causes reliable increase of male-rats' fertility on the stage of spermatides. The authors have drawn a conclusion as to "Yohimbine hydrochloride" tablets' expedient application in complex therapy of male infertility.

---

УДК 615.276.015.21:615.31:547.963.1**ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОЗАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Н.В.Бездетко, О.К.Рядных

Приведены результаты экспериментального изучения влияния глюкозаминовой кислоты (ГАК) на антиэкссудативный эффект современных НПВС. Исследования проведены на белых беспородных мышах на модели острого асептического воспаления, индуцированного каррагенином. Стандартные субстанции пироксикама и ацетилсалициловой кислоты, а также таблетированные формы ортофена и индометацина вводили однократно внутрижелудочно за 1 ч. до субплантарного введения флогогена в дозах 0,5 ED<sub>50</sub>. ГАК вводили однократно внутрижелудочно или внутрибрюшинно через 15 мин. после введения НПВС, в другой серии — за 15 мин. до введения НПВС. Показано, что при парентеральном пути введения глюкозаминовой кислоты происходит выраженное усиление антиэкссудативной активности НПВС, независимо от того, до или после стандартного препарата она вводилась. Данное сочетание позволяет снизить эффективные дозы стандартных НПВС.

---

УДК 615.256.4:591.463.1**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА У КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ЙОХИМБИНА**И.Г.Бутенко, С.В.Гладченко, И.П.Дзюба,  
Ю.Б.Ларьяновская

Исследовано влияние таблеток "Йохимбина гидрохлорида" на морфофункциональные показатели сперматогенеза у крыс. Установлено, что внутрижелудочное введение препарата на протяжении 60 дней в дозах 1 мг/кг и 5 мг/кг оказывает стимулирующее влияние на сперматогенез у животных. Показано, что йохимбина гидрохлорид в дозе 1 мг/кг позитивно влияет как на стадию формирования половых клеток (спермиогенез), так и на функциональное состояние зрелых сперматозоидов; повышение дозы препарата до 5 мг/кг приводит к определенной стимуляции только спермиогенеза. Полученные результаты подтверждаются данными эксперимента в тесте доминантных летальных мутаций: однократное введение йохимбина гидрохлорида в дозе 5 мг/кг вызывает достоверное повышение фертильности самцов крыс на стадии сперматид. Сделан вывод о целесообразности применения таблеток "Йохимбина гидрохлорида" в комплексной терапии мужского бесплодия.



---

UDC 615.014.672:615.015:57.037**BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF SODIUM DICLOFENAC RETARD CAPSULES' ELABORATION**V.V.Libina, L.A.Bobritskaya, V.I.Chuyeshov,  
T.V.Andrianova, O.V.Timchenko

The article gives the material of biopharmaceutical researches, concerning "Diclofenac-retard" capsules, produced by joint venture pharmaceutical firm "Zdoroviye". Each of the capsules contains 75 mg of sodium diclofenac and an auxiliary substances complex, providing pH-depending release of the active substance from the medicine. It has been determined that the preparation provides gradual absorption of a medicinal substance in alimentary canal and long-term maintaining the sufficiently high level of its concentration in blood. The medicine researched produces a high analgetic effect, duration of which exceeds considerably that of diclofenac substance's. The elaborated auxiliary substances composition and "Diclofenac-retard" capsules obtaining technology allowed to create a sodium diclofenac's retard preparation with prolonged action that is confirmed by its pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics.

---

UDC 615.454.1:616.521:615.1:57**RESEARCHES OF FARMACOKINETICS OF COMBINED OINTMENT WITH ROTOKAN POSSESSING ANTI-ECZEMA ACTIVITY**

L.A.Pechenezhskaya, A.F.Piminov, A.P.Krasnoperova

The article gives the results of researching pharmacokinetics of combined ointment with rotokan on polyethylenoxide basis and displaying anti-eczema activity. Pharmacokinetic researches were carried out by means of method in vivo on releasing radioactive copper of sulphate, that was included to the researched ointment's composition. As a quality marker sulphur's radioactive isotope  $^{35}\text{S}$  was used. By method of radioactive indication it has been proved that the elaborated ointment's kinetics of the animals with experimental skin inflammation is characterized by faster accumulation of the preparation in skin and elimination in tissues and organs than it is in case with healthy animals. The maximum containment of sulphate  $^{35}\text{S}$  copper in skin, kidneys and faeces allows to draw a conclusion that the accumulation of the ointment's acting substances takes place in skin and their excretion is performed by kidneys through the alimentary canal.

---

УДК 615.014.672:615.015:57.037**БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕТАРДНЫХ КАПСУЛ НАТРИЯ ДИКЛОФЕНАКА**В.В.Либина, Л.А.Бобрицкая, В.И.Чуешов,  
Т.В.Андрианова, О.В.Тимченко

Представлены результаты биофармацевтических исследований капсул "Диклофенак-ретард" (ОАО ФФ "Здоровье"), содержащих 75 мг натрия диклофенака и комплекс вспомогательных веществ, позволяющих равномерно высвобождать действующее вещество из лекарственной формы. Установлено, что препарат обеспечивает постепенное всасывание лекарственного вещества из желудочно-кишечного тракта и длительное поддержание достаточно высокого уровня его концентрации в крови. Данная лекарственная форма оказывает высокий анальгетический эффект, продолжительность которого значительно превосходит действие субстанции диклофенака. Подобранный состав вспомогательных веществ и технология получения капсул "Диклофенак-ретард" позволили создать ретардный препарат натрия диклофенака пролонгированного действия, что подтверждается его фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками.

---

УДК 615.454.1:616.521:615.1:57**ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ С РОТОКАНОМ ПРОТИВОЭКЗЕМОГО ДЕЙСТВИЯ**

Л.А.Печенежская, А.Ф.Пиминов, А.П.Красноперова

Приведены результаты изучения фармакокинетики комбинированной мази с ротоканом на полиэтиленоксидной основе противоэкземного действия. Фармакокинетические исследования проводили методом in vivo по высвобождению радиоактивной меди сульфата, которую вводили в состав исследуемой мази. При этом в качестве метки использовали радиоактивный изотоп серы —  $^{35}\text{S}$ . Методом радиоактивной индикации доказано, что кинетика разработанной мази у животных с экспериментальным воспалением кожи отличается более быстрым накоплением препарата в коже, элиминацией в тканях и органах, чем у здоровых животных. Максимальное удерживание меди сульфата ( $^{35}\text{S}$ ) в коже, почках, фекалиях позволяет сделать вывод, что накопление действующих веществ мази проходит в коже, а их выведение происходит через почки и желудочно-кишечный тракт.

## ЗМІСТ

### КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА КОРЕКЦІЯ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ: ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ ТА АНТАГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II	6-9
О.М.Корж	
ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ СТЕНОКАРДІЇ	10-13
О.М.Шелест	
РІВЕНЬ ЕНДОТЕЛІНУ-1 І СТАН ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ВТОРИННУ ЛЕГЕНЕВУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ПРИ ЛІКУВАННІ НІФЕДИПІНОМ GITS	14-18
Б.Б.Самура, С.Н.Поливода	
ЗАСТОСУВАННЯ АНТИКОАГУЛЯНТІВ ПРИ КАРДІОЕМБОЛІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ	19-21
О.Є.Дубенко	
ВЕГЕТАТИВНІ КРИЗИ ТА НЕВІДКЛАДНА ДОПОМОГА ПРИ НИХ У ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ	22-24
О.І.Майстренко	
ВИВЧЕННЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В КРОВІ ТА ТКАНИНІ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ	25-27
Т.Д.Зв'ягінцева, О.Ю.Бичкова	
ПОРУШЕННЯ КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ОБМЕЖЕНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ ТА ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ	28-30
І.М.Сербіна	
ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ "ЛІПІН" У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ	31-32
К.С.Шмелькова	
ВИКОРИСТАННЯ ПРИМОЛЮТ-НОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕНДОКРИННОЇ БЕЗПЛІДНОСТІ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ В ЕНДОМЕТРІЇ	33-35
О.М.Феськов	
ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ	36-39
С.М.Карташов	

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

ВПЛИВ ГЛЮКОЗАМІНОВОЇ КИСЛОТИ НА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ	42-44
Н.В.Бездітко, О.К.Рядних	
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ У ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ЙОХІМБІНУ	45-46
І.Г.Бутенко, С.В.Гладченко, І.П.Дзюба, Ю.Б.Лар'яновська	

### БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ, ФАРМАКОКІНЕТИКА

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕТАРДНИХ КАПСУЛ НАТРІЮ ДИКЛОФЕНАКУ	48-51
В.В.Лібіна, Л.О.Бобрицька, В.І.Чуєшов, Т.В.Андріанова, О.В.Тимченко	
ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ З РОТОКАНОМ ПРОТИЕКЗЕМНОЇ ДІЇ	52-54
Л.О.Печеніжська, О.Х.Пімінов, А.П.Краснопєрова	

РЕФЕРАТИ	56-62
----------	-------

Літературний редактор	А.Л.Краснікова
Комп'ютерний набір	Н.І.Голубєва
Художній редактор	К.В.Гозалова
Комп'ютерна верстка	О.М.Білінська

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національна фармацевтична академія України, 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 KB від 06.02.1997р.

Підписано до друку — 31.07.2000 Формат 60х84 1/8  
Папір крейдяний. Друк офсетний  
Друкарня ПП Є.В.Тітов, Харків, пр. Московський, 75, (0572) 45-42-45  
Умовн. друк. арк. 7,44 Обліков.-вид. арк. 8,61  
Тираж 500 прим.



## CONTENTS

PHARMACOTHERAPEUTICAL CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CASES OF CHRONIC HEART FAILURE: COMPARATIVE EFFICIENCY OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS AND ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS RECEPTORS A.N.Korzh . . . . .	6-9
CHANGES IN THE FUNCTIONAL STATE OF ENDOTHELIUM DURING THE TREATMENT OF ANGINA PECTORIS A.N.Shelest . . . . .	10-13
LEVEL ENDOTHELIN-1 AND STATE HAEMODINAMICS IN PATIENTS WITH SECONDARY PULMONARY HYPERTENSION FOR TREATMENT NIFEDEPINE GITS B.B.Samura, S.N.Polivoda . . . . .	14-18
APPLICATION OF ANTICOAGULANTS IN CASES OF CARDIOEMBOLIC INSULT O.Ye.Dubenko . . . . .	19-21
VEGETATIVE CRISES AND URGENT AID IN SUCH CASES TO CHERNOBYL ATOMIC POWER STATION ACCIDENT CONSEQUENCES' LIQUIDATORS I.A.Maystrenko . . . . .	22-24
STUDY OF THE LIPIDS' PEROXIDE OXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN BLOOD AND LIVER'S TISSUE OF THE PATIENTS WITH CHOLELITHIC DISEASE T.D.Zvyagintseva, O.Yu.Bychkova . . . . .	25-27
CALCIUM EXCHANGE DISORDERS OF THE PATIENTS WITH LOCALIZED SCLERODERMIA AND THEIR MEDICAMENTOUS CORRECTION I.M.Serbina . . . . .	28-30
APPLICATION OF THE PREPARATION "LIPINE" IN ATOPIC DERMATITIS TREATMENT Ye.S.Shmelkova . . . . .	31-32
APPLICATION OF PRIMOLUTE-NOR IN TREATMENT OF ENDOCRINE INFERTILITY OF WOMEN WITH HYPERPLASTIC PROCESSES IN ENDOMETRIUM A.M.Feskov . . . . .	33-35
EFFICIENCY OF USING ANTI-TUMOUR PREPARATIONS IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER S.M.Kartashov . . . . .	36-39
INFLUENCE OF GLUCOSAMINIC ACID ON THE PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS N.V.Bezdetko, O.K.Ryadnykh . . . . .	42-44
MORPHOFUNCTIONAL ALTERATIONS OF SPERMATOGENESIS OF RATS UNDER THE INFLUENCE OF YOHIMBINE I.G.Butenko, S.V.Gladchenko, I.P.Dzyuba, Yu.B.Laryanovskaya . . . . .	45-46
BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF SODIUM DICLOFENAC RETARD CAPSULES' ELABORATION V.V.Libina, L.A.Bobritskaya, V.I.Chuyeshov, T.V.Andrianova, O.V.Timchenko . . . . .	48-51
RESEARCHES OF FARMACOKINETICS OF COMBINED OINTMENT WITH ROTOKAN POSSESSING ANTI-ECZEMA ACTIVITY L.A.Pechenezhskaya, A.F.Piminov, A.P.Krasnoperova . . . . .	52-54

## СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II А.Н.Корж . . . . .	6-9
ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТЕНОКАРДИИ А.Н.Шелест . . . . .	10-13
УРОВЕНЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 И СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ВТОРИЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НИФЕДИПИНОМ GITS Б.Б.Самура, С.Н.Поливода . . . . .	14-18
ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ О.Е.Дубенко . . . . .	19-21
ВЕГЕТАТИВНЫЕ КРИЗЫ И НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ НИХ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ И.А.Майстренко . . . . .	22-24
ИЗУЧЕНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В КРОВИ И ТКАНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ Т.Д.Звягинцева, О.Ю.Бычкова . . . . .	25-27
НАРУШЕНИЯ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ И ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ И.М.Сербина . . . . .	28-30
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА "ЛИПИН" В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ Е.С.Шмелькова . . . . .	31-32
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИМОЛЮТ-НОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ В ЭНДОМЕТРИИ А.М.Фесков . . . . .	33-35
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВО- ОПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ С.М.Карташов . . . . .	36-39
ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОЗАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ Н.В.Бездетко, О.К.Рядных . . . . .	42-44
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА У КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ЙОХИМБИНА И.Г.Бутенко, С.В.Гладченко, И.П.Дзюба, Ю.Б.Ларьяновская . . . . .	45-46
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕТАРДНЫХ КАПСУЛ НАТРИЯ ДИКЛОФЕНАКА В.В.Либи́на, Л.А.Бобрицкая, В.И.Чуешов, Т.В.Андре́анова, О.В.Тимченко . . . . .	48-51
ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ С РОТОКАНОМ ПРОТИВОЭКЗЕМОГО ДЕЙСТВИЯ Л.А.Печенежская, А.Ф.Пиминов, А.П.Красноперова . . . . .	52-54