

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

---

# КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ



# CLINICAL PHARMACY



# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАЦИЯ

2013 — том 17, №3

Харків  
НФаУ

### Редакційна колегія:

О.Г.Башура, Н.В.Бездітко, Н.П.Безугла (*відповідальний секретар*), В.С.Бондар, М.Я.Головенко, І.С.Гриценко, Ю.І.Губський, Г.В.Дзяк, С.М.Дроговоз, А.Б.Зборовский (Россия), А.Б.Зіменковський, І.А.Зупанець (**головний редактор**), В.М.Коваленко, О.М.Корж, А.А.Котвіцька, О.М.Котенко (*директор видавництва*), В.Й.Кресюн, Л.М.Малоштан, В.Ф.Москаленко, Е.Л.Насонов (Россия), С.Б.Попов, І.М.Риженко, Т.С.Сахарова, А.М.Сердюк, О.І.Тихонов, Ю.І.Фещенко, M.Hartmann (Germany), І.С.Чекман, В.П.Черних (**головний науковий консультант**), Л.В.Яковлева (**заступник головного редактора**)

### Редакційна рада:

О.Я.Бабак, О.М.Біловол, Г.М.Войтенко, Ю.В.Вороненко, Н.О.Горчакова, О.І.Гризодуб, Л.О.Громов, І.Б.Демченко, Н.В.Дєдх, З.Д.Димитрова (Болгарія), Т.Г.Калинюк, В.С.Комар, О.О.Корж, М.О.Ляпунов, В.І.Мамчур, В.С.Мерцалов, Б.В.Михайлов, J.Mircheva (Belgium), М.А.Мохорт, С.В.Нальотов, Ю.С.Рудик, А.С.Свінцицький, В.О.Усенко, М.Б.Шегедин, М.І.Яблучанський, О.О.Яковлева

**У черговому номері журналу представлена оглядова стаття щодо особливостей хронопатології і хронотерапії виразкової хвороби. Вивчені нові підходи до комбінованої терапії гіпертонічної хвороби. Низка статей присвячена удосконаленню процесу проведення клінічних випробувань. Наведені матеріали з доклінічних досліджень нових лікарських препаратів та біологічно активних речовин. Висвітлені результати фармакокінетичних досліджень.**

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

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету  
(протокол №10 від 03.06.2013 р.)

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

# Клінічна фармакологія та фармакотерапія



УДК 615.243:616.33-002.44:616-036.65

## ОСОБЛИВОСТІ ХРОНОПАТОЛОГІЇ І ХРОНОТЕРАПІЇ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ

**М.П.Тимофєєв, С.М.Дрогатовоз**

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: виразкова хвороба; хроноterapia; антисекреторні препарати; біологічні ритми*

### PECULIARITIES OF CHRONOPATHOLOGY AND CHRONOTHERAPY OF PEPTIC ULCER

**M.P.Timofeev, S.M.Drogovoz**

**National University of Pharmacy**

*Key words: ulcer; chronotherapy; antisecretory drugs; biological rhythms*

*Desynchronization underlies the development of peptic ulcer, i.e. the disorder of the normal rhythm functions of the gastrointestinal tract. The principle of preventive chronotherapy is effective to optimize the treatment of peptic ulcer. The chronoregime of antisecretory drugs should be differentiated. Considering that the maximum amount of the gastric juice with high acidity in patients with peptic ulcer is secreted at night and in the first half of the night, it is recommended to take antisecretory drugs once a day in 7-8 p.m. It is expedient to use astringents, coatings, reparative medicines in the second half of the day, preferably in two steps. Antacids are effective during the day, as well as at night. Patients with high levels of gastric secretion should administer them during the day, antisecretory drugs should be taken twice a day, their administration in the evening should be preceded by the time of maximal acidity of the stomach. To prevent the ulcer exacerbation the use of H<sub>2</sub>-receptor blockers once at night in spring and summer, and M-cholinoblockers once at night in autumn is expedient pathogenetically.*

Важливою властивістю живих систем є біоритмічність. Виявлено приблизно 700-800 фізіологічних процесів в організмі людини, яким притаманна ця особливість. Для розуміння етіології та патогенезу захворювань органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також для подальшого вибору їх раціональної фармакотерапії важливим є вивчення ритмічних коливань у діяльності органів ШКТ у нормі і змін показників даних ритмів при патології. Нормальна ритмічність є одним з важливих показників функціонування органів ШКТ [1, 5, 7].

Для ШКТ найкраще вивчений циркадіанний (навколодобовий) ритм (табл. 1).

Як видно з табл. 1, моторна і секреторна діяльність ШКТ вищі в активну фазу доби.

Незаперечне значення для хронопатології і хроноterapia захворювань органів ШКТ мають добові коливання секреції шлункового соку. Досліджена циркадіанна ритмічність змін

рівня шлункової секреції і базальних параметрів рН у здорових осіб, а також відповідні добові коливання концентрації гастрину [1, 2].

Встановлено, що темп евакуації твердої їжі зі шлунка ввечері (о 20 годині) майже на 20% нижче, ніж вранці (о 8:00). Під час денної активності за одну годину спостерігається 31 скорочення шлунка, а під час сну – 26, тобто характерне зниження моторної активності шлунка на 16% [1, 10].

У темну фазу доби у здорових людей шлункова секреція різко зменшується в об'ємі і незабаром припиняється майже повністю. Паралельно зниженню обсягу секреції різко падає концентрація вільної соляної кислоти і перетравлююча сила соку. Слід також зазначити, що стан нічної шлункової секреції знаходиться в тісній залежності від особливостей харчового режиму. Максимальна кислотність у шлунку фіксується через кілька годин після кожного прийому

їжі і ввечері. Підвищення кислотності в період надходження їжі пов'язане з харчовою стимуляцією кислотоутворення, тоді як вечірнє підвищення відображає власний ендогенний добовий ритм кислотопродукції [2, 3].

Натще у ШКТ закономірно спостерігається періодична діяльність дванадцятипалої кишки, що проявляється в послідовній зміні періодів одночасної рухової і секреторної роботи з паузами повного спокою. Середня тривалість періоду активності досягає години (64,2 хв). За цей час у просвіт дванадцятипалої кишки виділяється близько 70 мл панкреатичного соку. Періоди спокою в середньому тривають менше півгодини (23,8 хв) [7].

Хронометричні коливання функцій органів травної системи забезпечують оптимальну життєздатність організму за рахунок активізації і регулювання інтенсивності метаболічних, нейроендокринних та імунних процесів у відповідності з біоритмами організму. Загальною ознакою ритмів секреторної і моторної активності травної си-

стеми і робочих ритмів інших вісцеральних систем є їх висока адаптивна мінливість [1, 10].

В основі патогенезу багатьох захворювань ШКТ лежить десинхроноз, тобто неузгодженість ритмічної структури і динаміки внутрішніх ритмів.

Простежується достовірний зв'язок між часом загострення захворювання і акрофазою (максимальною величиною) патологічних змін у відповідному органі або механізмі, який відіграє значну роль у розвитку патологічного процесу (табл. 2).

В основі розвитку виразкової хвороби (ВХ) лежить десинхроноз. Неузгодженість нормальної ритмічності відбувається не тільки в діяльності органів ШКТ, але і в багатьох інших процесах організму, в тому числі в ендокринних.

Частота випадків вираженого внутрішнього десинхронозу при ВХ як дванадцятипалої кишки, так і шлунка приблизно однакова – 76,5% і 74,6%, відповідно. Зовнішній десинхроноз визначається в період загострення в 5 разів частіше, ніж у період ремісії: для хворих характерні випадки раннього пробудження і пізнього засинання, майже в 5 разів частіше відмічається сонливість вдень, є серйозні труднощі у пристосуванні до незвичайного розпорядку дня. Важливо, що особливості патогенезу ВХ шлунка (ВХШ) і ВХ дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК) неускладненого перебігу не є чинниками, що детермінують частоту і ступінь вираженості десинхронозів. Основне значення має тяжкість клінічного перебігу захворювання. Десинхроноз найбільш виражений у хворих із сильним больовим синдромом і торпедним перебігом захворювання. При більш сприятливому перебігу ВХ десинхроноз виражений слабше і не поширюється на всі функції ШКТ. Характерно, що у хворих з ВХШ і ВХ ДПК майже не спостерігається десинхроноз в години оп-

Таблиця 1

### Циркадіанна ритмічність шлунково-кишкового тракту у нормі

Показник	Циркадіанна ритмічність
Моторна та секреторна активність ШКТ	<b>Max:</b> день <b>Min:</b> ніч
Активність шлунка	<b>Max:</b> 7-9 год
Темп евакуації твердої їжі зі шлунка	<b>Max:</b> ранок <b>Min:</b> вечір-ніч
Кислотність шлункового соку	<b>Max:</b> вечір та після кожного прийому їжі
Активність амілази ПЗ	<b>Max:</b> 6 год <b>Min:</b> 6-24 год
Активність трипсину ПЗ	<b>Max:</b> 22 год
Активність ліпази ПЗ	<b>Min:</b> 5-18 год
Активність тонкого кишківника	<b>Max:</b> 13-15 год
Активність товстого кишківника	<b>Max:</b> 5-7 год
Синтез мелатоніну	<b>Max:</b> 2-4 год <b>Min:</b> день

тимуму функціонального стану, який відповідає їх індивідуальному хроноритмічному профілю, тоді як у хворих з менш сприятливим перебігом ВХ десинхроноз виявляється в усі години доби.

При наявності супутніх захворювань ступінь і характер десинхронозу визначаються тяжкістю клінічного перебігу як ос-

новного, так і супутнього захворювання. Характер ритмів може служити як об'єктивним показником ефективності лікувальних заходів, так і одним з прогностичних критеріїв. Очевидне порушення циркадіанних ритмів у кінці лікування дозволяє виділяти групу хворих із загрозою швидкого рецидиву захворювання. Їх кількість становить

Таблиця 2

### Хронопатологія виразкової хвороби

Показник	Циркадіанна ритмічність
<b>ВХШ<sup>1</sup> та ВХ ДПК<sup>2</sup></b>	
Синтез мелатоніну	згладжена амплітуда; додатковий пік ввечері
Секреція шлункового соку та його кислотність	<b>Max:</b> вечір-перша половина ночі
Розвиток загострень	<b>Max:</b> 2-4 год
Моторика шлунка	<b>Max:</b> вечір-перша половина ночі
Синтез глюкокортикостероїдів	Порушення ритмічності, підвищений синтез у вечірні та нічні години
АТ	<b>Max:</b> ніч або відсутнє характерне зниження вночі
ХОК <sup>3</sup> , СОК <sup>4</sup>	<b>Max:</b> ніч
Синтез білка в слизовій шлунка	Порушення ритмічності

Примітки:

- 1) <sup>1</sup> – виразкова хвороба шлунка;
- 2) <sup>2</sup> – виразкова хвороба дванадцятипалої кишки;
- 3) <sup>3</sup> – хвилинний об'єм крові;
- 4) <sup>4</sup> – систолічний об'єм крові.

близько 9%. У період клінічної ремісії у хворих на ВХ залишаються більш виражені, ніж у здорових людей ознаки десинхронозу, тобто існує своєрідна передумова виникнення чергового загострення [1, 10].

У хворих з ВХШ нічна шлункова секреція поза періодом шлункового травлення майже вдвічі більш значна, ніж у здорових людей. Але так само, як і в останніх у період сну шлункова секреція знижується. Зниження секреції відзначене у всіх випадках, але ступінь зменшення не завжди однаковий. У половини хворих ступінь зменшення обсягу шлункової секреції в період сну значний і наближається до значень, характерних для здорових людей. Паралельно зниженню обсягу секреції в цих випадках зменшується і кислотність соку. У другій половині хворих секреція безперервна протягом всієї ночі, хоча і де-що зменшена в період сну. Значна і безперервна шлункова секреція в нічний час відзначається також у хворих з ВХ ДПК. У цих хворих в середньому за ніч виділяється близько літра шлункового соку.

Найбільш різке порушення нічної шлункової секреції виявляється у хворих на ВХ в період виникнення нічного болю. У цей час секреція є вельми значною: вільний від їжі шлунок щогодини виділяє в середньому до 110 мл шлункового соку з високою кислотністю. Як правило, це відбувається в період від 2-ої до 4-ої години. У хворих на ВХ в період сну в порівнянні з періодом денної активності моторна функція шлунка має тенденцію до посилення. Характерно, що посилення рухової активності шлунка спостерігається, головним чином, у хворих з локалізацією морфологічних змін у цибуліні дванадцятипалої кишки [4, 8].

При ВХ ритмічний характер діяльності дванадцятипалої кишки в загальних рисах зберіга-

ється, хоча у таких хворих набагато частіше, ніж у здорових людей спостерігаються широкі кількісні коливання різноманітних показників періодичної активності (збільшення або зменшення тривалості окремих періодів роботи і пауз спокою та ін.) [1].

Збільшення глюкостероїдної активності у хворих на ВХ багато в чому пояснює високу активність пепсиноутворення, а порушення її ритмів у нічні години збільшує патогенну значущість пептичної активності саме в цей період доби, особливо у хворих з локалізацією виразки в дванадцятипалій кишці. Небезпека розвитку виразки ускладнюється і тим, що збільшення глюкостероїдної активності знижує продукцію муцину, який захищає слизову від дії пепсину. Не виключена можливість впливу надлишку гормонів і на перебіг обмінних процесів у стінці шлунка, що може знижувати його стійкість до самоперетравлення. Підтвердженням ролі порушень біоритму надниркових залоз є зникнення цих зрушень у момент припинення рецидиву ВХ [1, 7].

На відміну від здорових людей, у хворих на ВХ вночі зниження збудливості вищих відділів ЦНС виражено значно менше, а також відзначене порушення реакції ЦНС на харчове навантаження. У хворих вночі не вдається відзначити характерного для добового ритму здорових людей зниження АТ, в окремих випадках він навіть підвищується. Систолічний об'єм крові вночі збільшується на 15-55% порівняно з денною величиною. Збільшення хвилинного об'єму крові в окремих випадках досягає 50-76%, що обумовлюється, як правило, виключно збільшенням ударного об'єму крові при зменшенні частоти серцевих скорочень. У здорових людей в нічний час спостерігається зменшення систолічного і хвилинного об'єму крові.

Отримані дані свідчать про порушення нейрогуморальної регуляції кровообігу у хворих на ВХ, що знаходить своє вираження в порушенні добового ритму гемодинаміки. У частини хворих порушується характерна для здорового організму суворозаємозалежність між хвилинним об'ємом крові та периферичним опором – різниця між фактичним і «робочим» периферичним опором зростає, а це в свою чергу, призводить до підвищення артеріального тиску, в тому числі і середнього гемодинамічного. У частини хворих з ВХ вночі спостерігається також відносно підвищення м'язового тону артерій. Частота пульсу вночі у цих хворих зменшується [4].

Для хворих на ВХ характерне згладжування циркадіанного ритму діурезу, поява додаткового піку екскреції з сечею іонів натрію та калію.

У здорових людей в біоптатах слизової оболонки шлунка визначений відносно стабільний ритм синтезу білка. Приблизно такий же ритм визначений в біоптатах у хворих на ВХ ДПК під час ремісії, але в жодному з випадків ремісії не спостерігається чіткого ритму синтезу білка. У період загострення збільшується синтез білка і навкологодинне коливання цього параметра: середня швидкість синтезу білка втричі перевищує таку у здорових людей і у хворих в період ремісії [1, 7].

Значний інтерес становить той факт, що ознаки загострення захворювання за циркадіанним ритмом синтезу білка вдається встановити у багатьох хворих до виникнення клініко-ендоскопічних проявів загострення ВХ, а високі показники синтезу білка в слизовій оболонці шлунка після клініко-ендоскопічної ремісії захворювань свідчать про швидке настання наступного рецидиву. Це дозволяє рекомендувати дослідження навкологодинного ритму синтезу білка у хво-

рих з ВХ ДПК для прогнозування загострень [1, 7, 10].

У хворих на ВХ в стадію загострення відзначаються виражені порушення як добової продукції, так і рівня амплітуди секреції мелатоніну: згладжується різниця між рівнями денної і нічної секреції; відзначається зсув фази його продукції за рахунок відсутності спаду в денні години, з'являється додатковий пік секреції у вечірні години. В період ремісії захворювання у порівнянні зі стадією загострення добовий ритм продукції мелатоніну зберігається, але амплітуда його секреції залишається зниженою за рахунок підвищення денної фракції. Ці дані свідчать про гостре порушення нормальної біоритмічності в організмі хворого в гострому періоді розвитку патології і про збереження порушень секреції мелатоніну навіть у стадію ремісії захворювання, що підтверджується наявністю порушень продукції мелатоніну у всі сезони року як за ритмом, так і за кількістю [6, 10].

Багатьма дослідженнями доведено, що ВХ має чітку періодичність сезонних загострень (табл. 3).

При ВХ ДПК загострення найбільш часто відзначаються восени-навесні, при ВХШ – влітку. Ці дані необхідно враховувати при проведенні протирецидивного лікування. У хворих на ВХ у весняні місяці посилюється секреція гістаміну, серотоніну, інсуліну, кортизолу; в літні – підвищується продукція гастрину, адреналіну, норадреналіну, збільшується активність ацетилхолінестерази, але обмежується утворення інсуліну і кортизолу; в осінні – знижується синтез гістаміну, серотоніну, адреналіну і норадреналіну і зменшується активність ацетилхолінестерази. Отже, навесні відзначається виражена напруженість регуляторних механізмів, а восени їх пригнічення, що в свою чергу, через каскад нейро-

гуморальних реакцій веде до розвитку загострення.

У хворих на ВХ встановлено зниження концентрації в крові гастрину в осінньо-зимову пору року у порівнянні із середньорічним рівнем, що створює умови для виникнення загострень у ці сезони року у зв'язку зі зменшенням трофічних впливів з боку гастрину на слизову оболонку дванадцятипалої кишки [5, 7].

Найбільш виражені клініко-ендоскопічні зміни при ВХ відзначаються в осінньо-весняний період року, які характеризуються наростанням больового та диспепсичного синдромів, підвищенням кислотоутворюючої функції шлунка, ерозивними ураженнями слизової з перфорацією шлунка навесні і восени, більш тривалими термінами рубцювання порівняно з іншими сезонами, залишковими змінами слизової шлунка після рубцювання виразкового дефекту. Найбільш несприятливо перебігають осінні загострення ВХ ДПК. Після рубцювання виразки супутні зміни слизових гастроудоденальної системи восени зберігаються значно частіше, ніж в інші сезони року [3, 7].

Порушення моторної функції шлунка у хворих на ВХ ДПК також носять виражений сезонний характер. Середня амплітуда скорочень шлунка хворого на ВХ ДПК достовірно вища навесні і восени [7, 10].

Зміни імунологічного статусу хворих на ВХ в різні сезони року відіграють істотну роль у механізмі сезонних загострень. Встановлено більш значні коливання гуморального імунітету у хворих з даною патологією, ніж у здорових людей. Аналіз се-

зонних коливань кількості імункомпетентних клітин та їх субпопуляцій, функціональної активності лімфоцитів та їх метаболізму у хворих на ВХШ і ВХ ДПК, а також особливостей кампілобактеріозу показав, що у літній період максимальна функціональна активність лімфоцитів та їх енергетика поєднуються з мінімальною кількістю клітин, а в осінньо-весняний період залежність обернена. У хворих з важким перебігом ВХ відзначено зниження сезонних відмінностей активності та метаболізму лімфоцитів; виявлення *Samrulobacter pylori* в слизовій оболонці шлунка і дванадцятипалої кишки є максимальним у літній період [1, 7].

Для оптимізації лікування ВХ ефективним є принцип превентивної хронотерапії, при якому лікарський засіб застосовується за кілька годин до настання акрофази патологічних змін у шлунку або дванадцятипалій кишці. В результаті такого хронорежиму відбувається гармонізація ритмічності фізіологічних функцій. При цьому раніше зникає больовий і диспепсичний синдроми, істотно посилюється ерадикаційний ефект, більш виражена позитивна динаміка гістоморфологічної структури. Використання даного принципу підвищує ефективність противиразкової терапії на 10-15%, значно збільшуючи термін клінічної ремісії. Під впливом хронотерапії у хворих відзначається тенденція до нормалізації нічної шлункової секреції (табл. 4).

Хронотерапія антисекреторними препаратами повинна бути диференційованою – з урахуванням результатів попередньо-

Таблиця 3

## Хронопатологія виразкової хвороби

Показник	Сезонна ритмічність
Частота і тяжкість загострень	<b>Max:</b> осінь-весна (ВХ ДПК), літо (ВХШ)
Концентрація гастрину в крові	<b>Min:</b> осінь-зима
Моторика шлунка	<b>Max:</b> весна, осінь

Таблиця 4

**Хронотерапія виразкової хвороби**

Група препаратів	Оптимальний хронорежим
<b>ВХШ та ВХ ДПК</b>	
Антациди	<b>Мах:</b> протягом дня, обов'язково на ніч
Інгібітори протонної помпи	<b>Мах:</b> 19-20 год
М-холінолітики	<b>Мах:</b> 19-20 год Профілактичний курс восени (1 раз на день перед сном)
Блокатори H <sub>2</sub> -рецепторів	<b>Мах:</b> 19-20 год Профілактичний курс навесні та влітку (1 раз на день перед сном)
В'яжучі, обволікаючі, репаранти	<b>Мах:</b> у другій половині дня у два прийоми

го рН-моніторингу. Враховуючи те, що максимальна кількість шлункового соку з високою кислотністю у хворих на ВХ утворюється ввечері і в першій половині ночі, рекомендується прийом антисекреторних препаратів (інгібітори протонного насоса, М-холінолітики, блокато-

ри H<sub>2</sub>-рецепторів) одноразово о 19<sup>00</sup>-20<sup>00</sup> год. В'яжучі, обволікаючі засоби, репаранти доцільно застосовувати в другій половині дня, краще в два прийоми. Антациди ефективні протягом дня, обов'язковий їх прийом на ніч; хворим з високим рівнем шлункової секреції – протягом

усього дня, антисекреторні препарати слід приймати двічі на добу, але вечірній прийом повинен передувати часу максимальної кислотності в шлунку (19-20 год) [9].

Для попередження загострень ВХ навесні і влітку патогенетично виправдане застосування блокаторів H<sub>2</sub>-рецепторів (фамотидину, ранітидину та ін.) один раз на ніч, восени – призначення блокаторів М-холінорецепторів (зокрема гастроцепіну) один раз на ніч.

Хроногастроентерологія – новий перспективний напрямок медичної науки. Впровадження в клінічну практику результатів досліджень у даній галузі дозволяє оптимізувати фармакотерапію захворювань ШКТ і ВХ зокрема: підвищити ефективність, знизити кількість небажаних побічних ефектів і витрат на лікування.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. – М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.
2. Коркушко О.В., Наскалова С.С., Шатило В.Б. и др. // Проблемы старения и долголетия. – 2007. – Т. 16, №4. – С. 362-370.
3. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Якименко Д.М. и др. // Буковинський мед. вісник. – 2006. – №4. – С. 86-90.
4. Коркушко О.В., Якименко Д.М., Писарук А.В. и др. // Сучасна гастроентерол. – 2007. – №2 (34). – С. 66-71.
5. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Дичева Д.Т. // Клиническая медицина. – 2002. – №3. – С. 46-49.
6. Малиновская Н.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. // Клиническая медицина. – 2006. – №1. – С. 5-11.
7. Рапопорт С.И., Фролов В.А., Хетагурова Л.Г. Хронобиология и хрономедицина. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 480 с.
8. Романенко М.С. Римічна організація кислотоутворюючої та моторної функцій шлунка у хворих похилого віку на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Дніпропетровськ, 2011. – 20 с.
9. Созаева З.Ю., Тагаева И.Р., Хетагурова Л.Г. // Вестник новых мед. технол. – 2006. – Т. 13, №4. – С. 26-29.
10. Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М. Хронобиология и хрономедицина. – М.: Арнебия, 2006. – 144 с.

**ОСОБЛИВОСТІ ХРОНОПАТОЛОГІЇ І ХРОНОТЕРАПІЇ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ**

**М.П.Тимофєєв, С.М.Дроговоз**

**Національний фармацевтичний університет**

**Ключові слова:** виразкова хвороба; хронотерапія; антисекреторні препарати; біологічні ритми

В основі патогенезу виразкової хвороби (ВХ) лежить десинхроноз, тобто порушення нормальної ритмічності функціонування органів ШКТ. Для оптимізації її лікування ефективним є принцип превентивної хронотерапії. Призначення антисекреторних препаратів повинно бути диференційованим. Враховуючи те, що максимальна кількість шлункового соку з високою кислотністю у хворих на ВХ секретується ввечері та в першій половині ночі, рекомендується прийом антисекреторних препаратів одноразово о 19-20 годині. В'яжучі, обволікаючі за-

соби та репаранти доцільно застосовувати в другій половині дня, краще в два прийоми. Антациди ефективні протягом дня, обов'язковим є їх прийом на ніч; хворим з високим рівнем шлункової секреції – протягом усього дня, антисекреторні препарати слід приймати двічі на добу, вечірній прийом повинен передувати часу досягнення максимальної кислотності в шлунку. Для попередження загострень ВХ навесні і влітку патогенетично виправданим є застосування блокаторів  $H_2$ -рецепторів (фамотидину, ранітидину та ін.) один раз на ніч, восени – блокаторів М-холінорецепторів (зокрема гастроцепіну) один раз на ніч.

## ОСОБЕННОСТИ ХРОНОПАТОЛОГИИ И ХРОНОТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

**М.П.Тимофеев, С.М.Дрогозов**

**Национальный фармацевтический университет**

**Ключевые слова:** язвенная болезнь; хронотерапия; антисекреторные препараты; биологические ритмы

В основе патогенеза язвенной болезни (ЯБ) лежит десинхроноз, т.е. нарушение нормальной ритмичности функционирования органов ЖКТ. Для оптимизации лечения ЯБ эффективным является принцип превентивной хронотерапии. Назначение антисекреторных препаратов должно быть дифференцированным. Учитывая то, что максимальное количество желудочного сока с высокой кислотностью у больных ЯБ секретруется вечером и в первой половине ночи, рекомендуется прием антисекреторных препаратов однократно в 19-20 часов. Вяжущие, обволакивающие и репаратные средства целесообразно применять во второй половине дня, лучше в два приема. Антациды эффективны в течение дня, обязательным является прием на ночь; больным с высоким уровнем желудочной секреции – в течение всего дня, антисекреторные препараты следует принимать дважды в сутки, вечерний прием должен предшествовать времени достижения максимальной кислотности в желудке. Для предупреждения обострений ЯБ весной и летом патогенетически оправдано применение блокаторов  $H_2$ -рецепторов один раз на ночь, осенью – блокаторов М-холинорецепторов (в частности гастроцепина) один раз на ночь.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-69.  
E-mail: maksim\_timofeyev@mail.ru.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 10.12.2012 р.

УДК 616.12-008.331.1-085+615.252.349.7

## ПЕРСПЕКТИВИ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ АЛІСКІРЕНУ І НЕБІВОЛОЛУ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇХ ХІМІЧНОЇ ВЗАЄМОДІЇ

**В.К.Гринь, С.М.Лящук\*, О.С.Нальотова**

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького  
Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України\*

*Ключові слова:* аліскірен; небіволол; комбіноване застосування; хімічна взаємодія; фармакологічний аналіз

### PROSPECTS OF THE COMBINED APPLICATION OF ALISKIREN AND NEBIVOLOL IN ARTERIAL HYPERTENSION AND POSSIBILITY OF THEIR CHEMICAL INTERACTION

**V.K.Grın, S.M.Lyashchuk\*, O.S.Nalyotova**

*Donetsk National Medical University named after M.Gorky, Institute of Physico-organic Chemistry and Coal Chemistry named after L.M.Litvinenko at NAS of Ukraine\**

*Key words:* aliskiren; nebivolol; combined application; chemical interaction; pharmacological analysis

*The possibility of pharmacological control of the sympathetic and renin-angiotensin systems activity in arterial hypertension determines prospects of the combined application of aliskiren and nebivolol. To solve the question about the possibility of the combined application of medicines it is necessary to have information about their possible chemical interaction or about the absence of such interaction. The interaction of aliskiren and nebivolol, as well as their cations does not result in covalent chemical binding between them, and it leads to formation of labile complexes bound by weak intermolecular forces (mainly, Van-der-Waals and electrostatic ones). Such complexes are easily destroyed in the aqueous medium under ordinary conditions, and it results in a mixture of initial substances.*

Класичною неінфекційною епідемією в історії людства, що визначає структуру серцево-судинної захворюваності і смертності, є артеріальна гіпертензія (АГ) [3, 4], яка діагностується в 30-35% дорослого населення економічно розвинених країн, включаючи Україну. Майже у 90% випадків причину АГ встановити неможливо. Мова йде про ідіопатичну (первинну або есенціальну) гіпертензію, тобто гіпертонічну хворобу (ГХ) [6, 8].

Відсутність лікування при ГХ призводить до зростання ризику ішемічної хвороби серця (ІБС), інсультів, уражень нирок і збільшення загальної смертності [3, 4, 6]. Правильна та своєчасна фармакотерапія АГ забезпечує зниження ризику цих ускладнень [9]. Таким чином, на-

данням адекватної фармакотерапії АГ лікар вирішує серйозну медико-соціальну проблему профілактики її фатальних ускладнень [12].

У теперішній час арсенал антигіпертензивних лікарських засобів (АГЛЗ) є надто широким, що ускладнює лікарю вибір найбільш відповідного для даного хворого лікарського засобу (ЛЗ) [11, 12]. Поява нових АГЛЗ ускладнює не лише правильність вибору того або іншого ЛЗ відповідно до клініко-патогенетичного варіанту та стадії ГХ, але й надання точної оцінки ступеня ефективності, а також прогнозування результату взаємодії АГЛЗ [1, 5, 7]. Сучасна фармакотерапія ГХ заснована на принципі комбінованого вживання АГЛЗ з різними механізмами дії,

що виключає конкуренцію ЛЗ за місця первинного скріплення і забезпечує медикаментозну дію на різних ланках патогенезу формування та прогресування ГХ [1, 5, 9, 13].

Беручи до уваги надзвичайне значення симпатoadреналової (САС) і ренін-ангіотензинової (РАС) систем у патогенезі ГХ, розвитку органних уражень (з них тонус судин і рівень артеріального тиску (АТ), ремоделювання судинної стінки та серцевого м'язу, вплив на механізми розвитку та прогресування атеросклерозу, гломерулосклерозу та інших порушень), обумовлених нею, модулятори активності САС і РАС вже понад 40 років є одними з найбільш застосовуваних ЛЗ при первинній та вторинній АГ [7, 18].

У теперішній час фармакологічний контроль стану РАС забезпечується переважно трьома групами ЛЗ: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокатори ангіотензинових рецепторів 1 типу (БАР)

**В.К.Гринь** – академік Національної академії медичних наук України, доктор мед. наук, професор, директор Інституту невідкладної та відновлювальної хірургії НАМН України, завідувач кафедри загальної практики, сімейної медицини Донецького медичного університету ім. М.Горького

**С.М.Лящук** – канд. хім. наук, старший науковий співробітник Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України (м. Донецьк)

та інгібітори реніну. Головний очікуваний результат вживання цих ЛЗ – зменшення негативного впливу основного ефектора РАС – ангіотензину II (АТ II). Каскад його синтезу з ангіотензиногену (АТГ) запускає ренін, що вивільняється юктагломерулярним апаратом (ЮГА) нирок. Ангіотензин I (АТ I), що утворився з АТГ за участю АПФ, трансформується в «ключову» сполуку – АТ II [18].

Тривале вживання ІАПФ і БАР призводить до розвитку «ефекту вислизання» («escape phenomenon») – зниження ефективності антигіпертензивного та органопротективного ефектів. У розвиток цього ефекту, поза сумнівом, вносить вклад механізм негативного зворотного зв'язку, який реалізується через пряму дію АТ II на ЮГА [7, 18].

Контроль активності РАС за рахунок зниження синтезу реніну ЮГА може здійснюватися також при використанні  $\beta$ -адреноблокаторів ( $\beta$ -АБ). У цьому плані представляє великий інтерес ефективний АГЛЗ – небіволон, котрий має виняткову селективність до  $\beta_1$ -адренорецепторів ( $\beta_1$ -АР). До теперішнього часу не робилися спроби комбінованого вживання аліскірену та небіволону. У той же час така комбінація може дати добрий результат у хворих на ГХ при вживанні цих ЛЗ в мінімальних дозах [16].

Для вирішення питання про перспективи комбінованого використання ЛЗ необхідно мати відомості про їх можливу хімічну взаємодію або про її відсутність. Утворення нових сполук або міцних хімічних комплексів може спричиняти зниження/підвищення (зникнення) фармакологічної активності застосованих ЛЗ. Можливе також утворення метаболітів, що мають токсичні властивості.

В останнє десятиріччя методи молекулярної механіки і квантової хімії почали широко використовуватись у практиці хі-

мічних, біохімічних та фармакологічних досліджень [10, 17]. Ці методи допомагають вирішенню питань описання існуючих молекулярних систем, передбачення властивостей сполук. Їх використовують у програмах молекулярного докінгу при пошуку нових лікарських субстанцій, при дослідженнях реакційної здатності молекул та активних центрів ферментів. Особливий розвиток вони отримали у супрамолекулярній хімії [14, 19], яка досліджує ансамблі, що складаються з двох і більше молекул. Останні утримуються разом завдяки міжмолекулярній взаємодії, яка не приводить до утворення міцних ковалентних (хімічних) зв'язків [15].

Мета дослідження полягала в обґрунтуванні можливості комбінованого застосування інгібітора реніну (аліскірену) і  $\beta_1$ -АБ (небіволону) шляхом кількісної оцінки міцності міжмолекулярної взаємодії компонентів у модельному комплексі аліскірен//небіволон на основі результатів напівемпіричних квантово-хімічних розрахунків.

### Матеріали та методи

Для встановлення можливості хімічних реакцій та міжмолекулярної взаємодії між аліскіреном і небіволоном, а також їх протонованих форм (катионів), що входять до складу лікарських препаратів, був використаний квантово-хімічний підхід – проводилась оцінка енергії внутрішньо- і міжмолекулярних взаємодій вихідних молекул та їх агрегатів (комплексів).

З метою кількісної оцінки сили взаємодії досліджуваних молекул проводились розрахунки просторової будови, електронних та енергетичних параметрів молекул аліскірену і небіволону, а також їх комплексів з використанням найсучаснішого на сьогодні напівемпіричного квантово-хімічного методу PM7, оптимізованого для розрахунків органічних молекул та їх комп-

лексів і реалізованого у програмі MOPAC-2012 [20]. Для управління процесом розрахунку та візуалізації результатів використовували програму Facio-16.4.1 [21].

Для визначення глобальних енергетичних мінімумів, що відповідають найбільш стійким конформерам, проводилась повна оптимізація геометрії досліджуваних молекулярних структур у межах підходу ОХФ (обмеженого Хартрі-Фока). В результаті знаходили та аналізували усі стаціонарні точки на ППЕ (поверхні потенційної енергії). Критерій збігу СУП (самоузгодженого поля) був обраний рівним 0,00001. Для пошуку мінімумів на ППЕ застосовували алгоритм Полака-Рібера при градієнті 0,001 ккал/(Å·моль). Для найбільш енергетично вигідних конформерів індивідуальних молекул та їх агрегатів розраховували термодинамічні характеристики, а також теплові ефекти комплексоутворення.

### Результати та їх обговорення

На першому етапі вивчалась можливість хімічної взаємодії досліджуваних нейтральних субстанцій – аліскірену А(0), небіволону Н(0), а також їх протонованих форм (відповідно, А(Н<sup>+</sup>) і Н(Н<sup>+</sup>)), оскільки саме катіони цих молекул входять до складу лікарських препаратів (використовують аліскірену геміфумарат та небіволону гідрохлорид). На рис. 1 показано, що у складі кожної молекули є лише одна аміногрупа, яка здатна піддаватися протонуванню.

Таким чином, у реальних умовах *in vivo* в межах рН  $\approx$  6-8 при температурі 36-38°C можуть існувати чотири типи молекул: дві «нейтральні» молекули (аліскірен А(0) і небіволон Н(0)) та дві їх протоновані форми (А(Н<sup>+</sup>) і Н(Н<sup>+</sup>)). Це приводить до утворення чотирьох типів комплексів: А(0)//Н(0); А(Н<sup>+</sup>)//Н(0); А(0)//Н(Н<sup>+</sup>) і А(Н<sup>+</sup>)//Н(Н<sup>+</sup>). Слід відмітити, що останній комплекс роз-

Таблиця 1

**Загальні характеристики молекул аліскірену, небівололу, їх катіонів і комплексів за результатами розрахунків у наближенні PM7**

Сполука (комплекс)	$S_c, \text{\AA}^2$	$V_c, \text{\AA}^3$	Енергії МО, eВ		$\mu, \text{Д}$	$P_i, \text{eВ}$
			ВЗМО	НВМО		
A(0)	576,0	724,1	-8,887	0,286	6,92	8,887
A(H <sup>+</sup> )	519,0	721,3	-11,263	-2,635	7,86	11,263
H(0)	399,8	461,7	-8,883	-0,405	3,64	8,883
H(H <sup>+</sup> )	396,6	461,9	-11,401	-3,690	11,78	11,401
A(0)//H(0)	763,8	1200,8	-8,789	-0,285	4,02	8,789
A(H <sup>+</sup> )//H(0)	691,8	1182,5	-10,726	-2,543	13,47	10,726
A(0)//H(H <sup>+</sup> )	673,7	1166,5	-10,572	-2,393	9,90	10,572
A(H <sup>+</sup> )//H(H <sup>+</sup> )	693,4	1201,0	-12,966	-4,501	10,70	12,966

глядався як найбільш типовий (близький до реальних умов), оскільки до його складу входять відповідні фармакологічні (протоновані) форми.

Попередній аналіз природи наявних функціональних груп, які входять до складу досліджуваних молекул (CH<sub>3</sub>O-; -O-; -OH; -CONH-; -CONH<sub>2</sub>; -NH<sub>2</sub>; -NH-), їх кислотності, основності та реакційної здатності показав, що

найбільш реакційноздатними є відповідні аміногрупи. Вони легко протонуються (в кислому середовищі – pH<7) та депротонуються (в лужному – pH>7). Однак ці реакції не приводять до утворення хімічних зв'язків між досліджуваними молекулами. Але цей факт не виключає фізико-хімічні (міжмолекулярні) взаємодії (ван-дер-ваальсові, електростатичні, гідрофоб-

ні, утворення водневих зв'язків), оскільки у складі молекул присутні електродонорні та електроакцепторні центри (вони входять до складу функціональних груп, що наведені вище), які утворюють локальні області підвищеної та зниженої електронної густини.

У табл. 1 представлені деякі загальні характеристики молекул аліскірену, небівололу, їх катіонів та комплексів за результатами розрахунків у наближенні PM7: площа поверхні, доступна для молекул води ( $S_c$ ), об'єм молекул (комплексів) ( $V_c$ ), енергії верхньої зайнятої і нижньої вакантної молекулярних орбіталей (МО) (відповідно, ВЗМО і НВМО), дипольний момент ( $\mu$ ) і потенціал іонізації ( $P_i$ ).

Результати свідчать, що катіони досліджуваних молекул та їх комплекси мають високі дипольні моменти. Це повинно приводити до їх сильної взаємодії з молекулами води у розчині (сольватації), яка сприяє дисоціації (розпаду) агрегатів (комплексів) на окремі компоненти. Значення енергій граничних орбіталей (ВЗМО і НВМО) свідчать про можливість слабкої донорно-акцепторної взаємодії молекул та їх протонованих форм. Про силу такої взаємодії можна говорити, аналізуючи результати термодинамічних розрахунків (значення теплоти утворення ( $H^\circ$ ), стандарт-

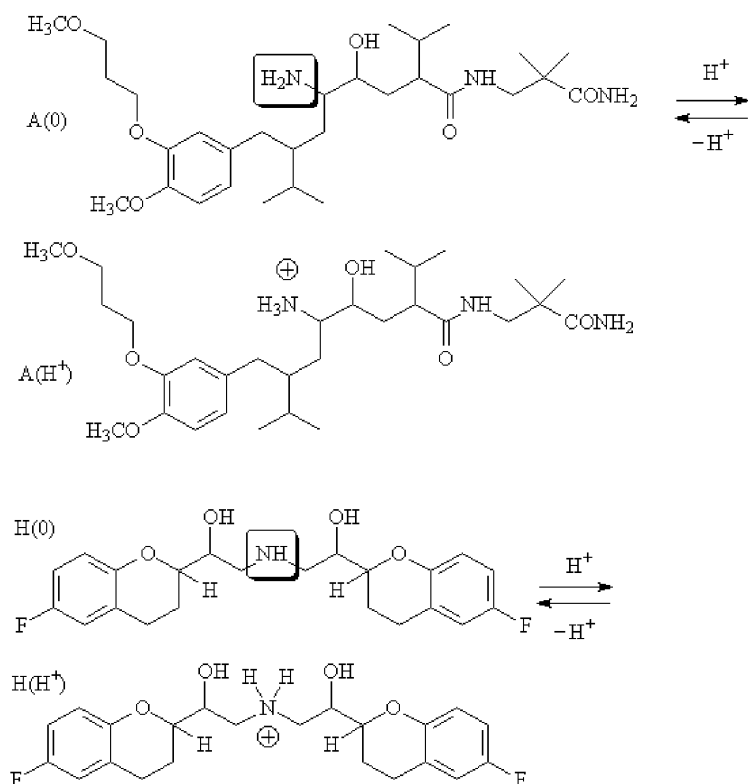


Рис. 1. Нейтральні (A(0), H(0)) і протоновані (A(H<sup>+</sup>), H(H<sup>+</sup>)) форми аліскірену і небівололу

Таблиця 2

**Основні термодинамічні характеристики молекул аліскірену, небівололу, їх катіонів та комплексів за результатами розрахунків у наближенні РМ7**

Сполука (комплекс)	H <sup>f</sup> , ккал/моль	ΔH <sup>0</sup> <sub>298</sub> , ккал/моль	ΔS <sup>0</sup> <sub>298</sub> , кал/(К·моль)	ΔG <sup>0</sup> <sub>298</sub> , ккал/моль
A(0)	-317,03	27,39	247,20	-46,22
A(H <sup>+</sup> )	-212,95	26,95	239,07	-44,27
H(0)	-237,36	16,45	178,67	-36,89
H(H <sup>+</sup> )	-90,91	15,74	164,53	-33,43
A(0)//H(0)	-583,19	44,40	372,11	-66,46
A(H <sup>+</sup> )//H(0)	-483,24	42,53	348,75	-61,47
A(0)//H(H <sup>+</sup> )	-476,23	42,54	346,31	-60,57
A(H <sup>+</sup> )//H(H <sup>+</sup> )	-307,15	42,91	352,38	-61,98

ної ентальпії (ΔH<sup>0</sup><sub>298</sub>), стандартної ентропії (ΔS<sup>0</sup><sub>298</sub>), енергії Гіббса (ΔG<sup>0</sup><sub>298</sub>), які були проведені на основі оптимізованої геометрії сполук та комплексів і наведені у табл. 2.

Результати розрахунків свідчать, що взаємодія між досліджуваними молекулами та їх катіонами не приводить до утворення ковалентних хімічних зв'язків, однак міжмолекулярна взаємодія присутня (це в основному електростатична взаємодія між протилежно зарядженими атомами різних молекул, а також ван-дер-ваальсова взаємодія). Така взаємодія приводить до утворення нестійких асоціатів, що при звичайній температурі і в реальних умовах сольватації у водному середовищі легко дисоціюють, даючи вихідні сполуки. Структура міжмолекулярного комплексу A(H<sup>+</sup>)//H(H<sup>+</sup>), розрахована у квантово-хімічному наближенні РМ7, показана на рис. 2.

Оцінку міцності таких асоціатів проводили, виходячи з термодинамічних показників утворення вихідних сполук і комплексів (теплоти утворення та енергій Гіббса) та використовуючи наступні загальні формули:

$$Q = H^f_{(A(0) \text{ або } A(H^+))} + H^f_{(H(0) \text{ або } H(H^+))} - H^f_{((A(0 \text{ або } A(H^+)))/(H(0) \text{ або } H(H^+)))}$$

$$\Delta G^0_{298(A(0))} = \Delta H^0_{298(A(0))} - T \cdot \Delta S^0_{298(A(0))};$$

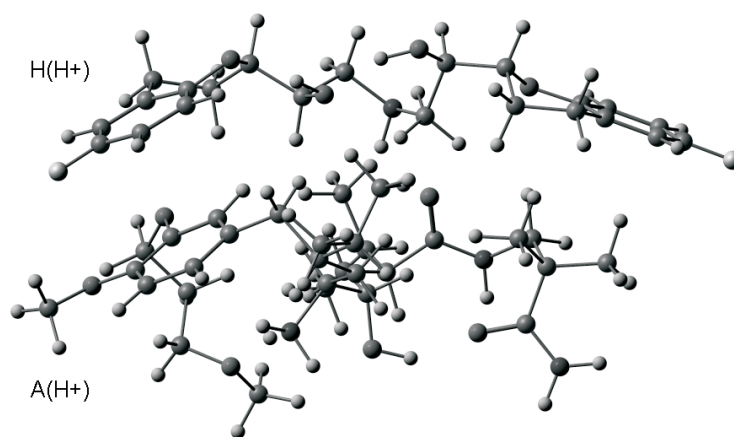


Рис. 2. Структура міжмолекулярного комплексу A(H<sup>+</sup>)//H(H<sup>+</sup>), розрахована у наближенні РМ7

$$\Delta G^0_{298(A(H^+))} = \Delta H^0_{298(A(H^+))} - T \cdot \Delta S^0_{298(A(H^+))};$$

$$\Delta G^0_{298(H(0))} = \Delta H^0_{298(H(0))} - T \cdot \Delta S^0_{298(H(0))};$$

$$\Delta G^0_{298(H(H^+))} = \Delta H^0_{298(H(H^+))} - T \cdot \Delta S^0_{298(H(H^+))};$$

$$\Delta \Delta G^0_{298} = \Delta G^0_{298(A(0) \text{ або } A(H^+))} + \Delta G^0_{298(H(0) \text{ або } H(H^+))} -$$

$$\Delta G^0_{298((A(0 \text{ або } A(H^+)))/(H(0) \text{ або } H(H^+)))}$$

При цьому чим більше величина Q і чим менше ΔΔG<sup>0</sup><sub>298</sub>,

тим енергетично більш вигідне утворення асоціату (він більш міцний). Як свідчать результати розрахунків термодинамічних характеристик комплексоутворення, наведені у табл. 3, в усіх випадках утворення асоціатів можливе (реакція екзотермічна), однак по міцності ці асоціати суттєво відрізняються. Важливим фактом є те, що найменш міцним виявився саме комплекс, що утворюється протонованими аліскіреном і небівололом – фармакологічни-

Таблиця 3

**Тепловий (Q) та загальний енергетичний (ΔΔG<sup>0</sup><sub>298</sub>) ефекти утворення комплексів**

Комплекс	Q, ккал/моль	ΔΔG <sup>0</sup> <sub>298</sub> , ккал/моль
A(0)//H(0)	28,80	-16,65
A(H <sup>+</sup> )//H(0)	32,93	-19,69
A(0)//H(H <sup>+</sup> )	68,30	-19,08
A(H <sup>+</sup> )//H(H <sup>+</sup> )	3,29	-15,72

ми формами цих сполук. Енергія дисоціації його відповідає одному водородному зв'язку [2], що повинно призводити до легкого руйнування такої лабільної структури у водному розчині до вихідних компонентів – аліскірену і небівололу. Таку слабку взаємодію компонентів у цьому комплексі можна пояснити наявністю електростатичного відштовхування протонів аліскірену та небівололу, що входять до його складу. Найбільш міцним виявився комплекс  $A(0)/H(H^+)$  завдяки утворенню сильних водневих зв'язків за участю групи  $>NH_2^+$  протонізованого небівололу та груп  $-NH_2$ ,  $-OH$  і  $>C=O$  нейтральної форми аліскірену. Однак і в цьому випадку сольватація комплексу у водному розчині повинна приз-

водити до його суттєвого послаблення і дисоціації.

Оцінка відстані між атомами окремих компонентів у розглянутих комплексах в області «контакту» показала, що ці відстані складають 3,2-5,8 Å, що значно перевищує довжину ковалентного зв'язку (порядку 1,54 Å і менше). Такі відстані характерні для слабких комплексів, що легко дисоціюють [14, 15, 19]. Крім того, частка дисперсійних взаємодій (диполь-дипольні взаємодії між атомами, що виникають внаслідок утворення наведених зарядів при зближенні молекул) мала і не перевищує 5% (заряди на атомах змінюються мало при утворенні асоціатів). Беручи до уваги сукупність наведених фактів, можна зробити висновок, що в досліджу-

ваних комплексах не утворюються ковалентні хімічні зв'язки між компонентами (в усіх випадках сили відштовхування порівнювані з силами притягання).

#### ВИСНОВКИ

1. Можливість фармакологічного контролю активності САС і РАС при ГХ визначає перспективність комбінованого застосування аліскірену і небівололу.

2. Взаємодія аліскірену і небівололу, а також їх катіонів не приводить до хімічних перетворень з утворенням ковалентних зв'язків, а закінчується утворенням лабільних комплексів, зв'язаних слабкими міжмолекулярними силами (головним чином, ван-дер-ваальсовими та електростатичними), які легко дисоціюють.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Гринева З.О. и др. // *Мед. совет.* – 2011. – №1-2. – С. 41-43.
2. Билобров В.М. Водородная связь. Межмолекулярные взаимодействия. – К.: Наукова думка, 1993. – 520 с.
3. Горбась І.М. // *Здоров'я України.* – 2007. – № 21/1 (додатковий). – С. 62-63.
4. Горбась І.М. // *Укр. кардіол. журн.* – 2007. – №2. – С. 21-25.
5. Дзяк Г.В., Ханюков А.А., Писаревская О.В. и др. // *Укр. мед. часопис.* – 2009. – №1 (69). – С. 17-25.
6. Директивы по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2007 (Сокр. излож.) / Рабочая группа по диагностике и лечению артериальной гипертензии // *Медицина світу.* – 2007. – Т. XXIII, №1. – С. 20-39.
7. Ермолаева А.С., Дербенцева Е.А., Дралова О.В. и др. // *Лекарственные средства: Прикладная фармакология и персонализированная фармакотерапия.* – 2011. – №1. – С. 32-36.
8. Жарінов О.Й. // *Серце і судини.* – 2007. – №1 (17). – С. 8-13.
9. Карпов Ю.А. // *Рус. мед. журн.* – 2008. – №16 (21). – С. 1145-1448.
10. Кларк Т. Компьютерная химия. – М.: Мир, 1990. – 385 с.
11. Кобалова Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллеваальде С.В. // *Кардиол.* – 2008. – Т. 48, №2. – С. 72-87.
12. Коваленко В.М., Сіренко Ю.М., Дорогой А.П. // *Укр. кардіол. журн.* – 2005. – №1. – С. 9-15.
13. Ковалёва О.Н., Шаповалова С.А. Фармакотерапия гипертонической болезни. – Х., 2005. – 136 с.
14. Лен Ж.-М. Супрамолекулярная химия. Концепции и перспективы. – Новосибирск: Наука, 1998. – 334 с.
15. Маррел Дж., Кеттл С., Теддер Дж. Химическая связь. – М.: Мир, 1980. – 382 с.
16. Мысниченко О.В., Коваль С.Н. // *Укр. терапевт. журн.* – 2009. – №2. – С. 57-62.
17. Соловьев М.Е., Соловьев М.М. Компьютерная химия. – М.: СОЛОН-Пресс, 2005. – 535 с.
18. Стасюк О.В. // *Клін. та експеримент. патол.* – 2010. – Т. 9, №1. – С. 72-76.
19. Стив Дж.В., Этвуд Дж. Супрамолекулярная химия. В 2-х т. – М.: Академкнига, 2007. – Т. 1. – 479 с.
20. Stewart J.J.P. MOPAC2012: program. – Colorado Springs: Stewart Computational Chemistry, 2012. – Mode of access: <http://openmopac.net>
21. Suenaga M. // *J. Comput. Chem. Jpn.* – 2005. – Vol. 4, №1. – P. 25-32. – Mode of access: <http://www.bbiq.jp/zzzfelis/Facio.html>

**ПЕРСПЕКТИВИ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ АЛІСКІРЕНУ І НЕБІВОЛОЛУ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇХ ХІМІЧНОЇ ВЗАЄМОДІЇ****В.К.Гринь, С.М.Лящук\*, О.С.Нальотова****Донецький національний медичний університет ім. М.Горького, Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України\****Ключові слова: аліскірен; небіволол; комбіноване застосування; хімічна взаємодія; фармакологічний аналіз*

*Можливість фармакологічного контролю активності симпатoadреналової і ренін-ангіотензинової систем при гіпертонічній хворобі визначає перспективність комбінованого застосування аліскірену і небівололу. Для вирішення питання про можливість комбінованого застосування лікарських засобів необхідно мати відомості про їх можливу хімічну взаємодію або про її відсутність. Взаємодія аліскірену і небівололу, а також їх катіонів не приводить до ковалентного хімічного зв'язування між ними, а закінчується утворенням лабільних комплексів, зв'язаних слабкими міжмолекулярними силами (головним чином, ван-дер-ваальсовими та електростатичними). Такі комплекси легко руйнуються у водному середовищі при звичайних умовах, що приводить до суміші вихідних субстанцій.*

**ПЕРСПЕКТИВЫ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЛИСКИРЕНА И НЕБИВОЛОЛА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ХИМИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ****В.К.Гринь, С.Н.Лящук\*, О.С.Нальотова****Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины\****Ключевые слова: алискирен; небиволол; комбинированное применение; химическое взаимодействие; фармакологический анализ*

*Возможность фармакологического контроля активности симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем при гипертонической болезни определяет перспективность комбинированного применения алискирена и небиволола. Для решения вопроса о возможности комбинированного применения лекарственных средств необходимо иметь сведения об их возможном химическом взаимодействии или об отсутствии такового. Взаимодействие алискирена и небиволола, а также их катионов не приводит к ковалентному химическому связыванию между ними, а заканчивается образованием лабильных комплексов, которые связаны слабыми межмолекулярными силами (главным образом, ван-дер-ваальсовыми и электростатическими). Такие комплексы легко разрушаются в водной среде при обычных условиях, что приводит к смеси исходных субстанций.*

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

Надійшла до редакції 12.12.2012 р.

УДК 661.12:658.562:615.07

## РОЗРОБКА МЕТОДИЧНИХ ПІДХОДІВ ДО СТВОРЕННЯ СТАНДАРТНИХ ОПЕРАЦІЙНИХ ПРОЦЕДУР НА МІСЦІ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ

**В.Є.Доброва, К.О.Зупанець, К.Л.Ратушна**

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: клінічне випробування; стандартні операційні процедури; забезпечення якості; регламентація процесів*

### DEVELOPMENT OF METHODOLOGICAL APPROACHES TO STANDARD OPERATIONAL PROCEDURES DESIGN IN CLINICAL SITES

**V.Ye.Dobrova, K.O.Zupanets, K.L.Ratushna**

*National University of Pharmacy*

*Key words: clinical trials; standard operational procedures; quality providing; regulation of processes*

*The need for scientific grounding of approaches to the development of SOPs and methodological principles of creating the system of regulatory documentation in clinical sites has been determined. The general model for development of SOPs, which allows unifying and improving the process of its creation, has been proposed. The model includes nine basic steps: discussion and defining performers, creating a working version, reviewing, correction, approval, evaluation of the quality; staff training; implementation and introduction to the SOPs base, periodic review and updating. The article provides guidelines for implementation of each stage of the model, and identifies the actions and responsibilities of the personnel involved in development of SOPs. A detailed analysis of the choice of the SOP writing style depending on its functionality has been performed and the key elements of the SOP structure have been identified. These methodological approaches presented in the article are the theoretical basis for creation of a regulatory documentation system in clinical sites and its effective management.*

Клінічні випробування (КВ) – це невід’ємний етап життєвого циклу лікарського засобу (ЛЗ), метою якого є отримання доказів щодо ефективності та переносимості нового ЛЗ. Отримані під час КВ експериментальні дані представляють собою доказову базу, на якій ґрунтується рішення про державну реєстрацію нового ЛЗ та дозвіл його виходу на фармацевтичний ринок [3, 4]. Саме тому велика увага приділяється аспектам забезпечення якості КВ, використання яких дозволяє гарантувати отримання достовірних та науково обґрунтованих даних щодо впливу ЛЗ.

Сучасний етап розвитку КВ в Україні тісно пов’язаний із процесом гармонізації вітчизняної нормативно-регуляторної бази у сфері клінічної розробки ЛЗ з низкою міжнародних вимог, до яких входять настанови з належної лабораторної (GLP), клінічної (GCP) та ви-

робничої практик (GMP). Так, у відповідності до вимог GCP важливим інструментом системи забезпечення якості планування, організації, проведення та аналізу КВ ЛЗ є стандартні операційні процедури (СОП), які являють собою задокументований порядок здійснення усіх процесів дослідження, що чітко визначає обов’язки та відповідальність персоналу, залученого до них, та надає можливість проведення системного наскрізного контролю їх якості та перегляду з метою поліпшення [2, 5, 7, 8]. Все це обумовлює актуальність розробки методичних засад із побудови системи регламентуючої документації на місці проведення дослідження (МПД) та потребує наукового обґрунтування підходів до створення СОП.

У попередніх дослідженнях нами була запропонована структурна схема, у якій виділено три основних блоки СОП та визна-

чена їх взаємодія [1]. Така класифікація СОП дозволяє розмежувати їх сфери застосування та підвищує швидкість та ефективність управління регламентуючою документацією. Документовані процедури трьох основних блоків описують принципово різні процеси, то ж вимагають специфічних підходів при їх написанні. Це може бути втілено при обранні відповідного стилю та формату для викладення матеріалу, застосуванні графічних засобів (блок-схем, рисунків тощо). Разом з тим для створення чіткої структури операційних процедур клінічного випробування та уніфікації процесу написання СОП необхідним є використання загальної методики, що надасть можливість створювати уніфіковані, чіткі, зручні для використання СОП, які підвищують ефективність роботи та забезпечують якість здійснення процесів. Тому метою роботи стало наукове обґрунтування методичних підходів до розробки СОП на МПД, використання яких забезпечить

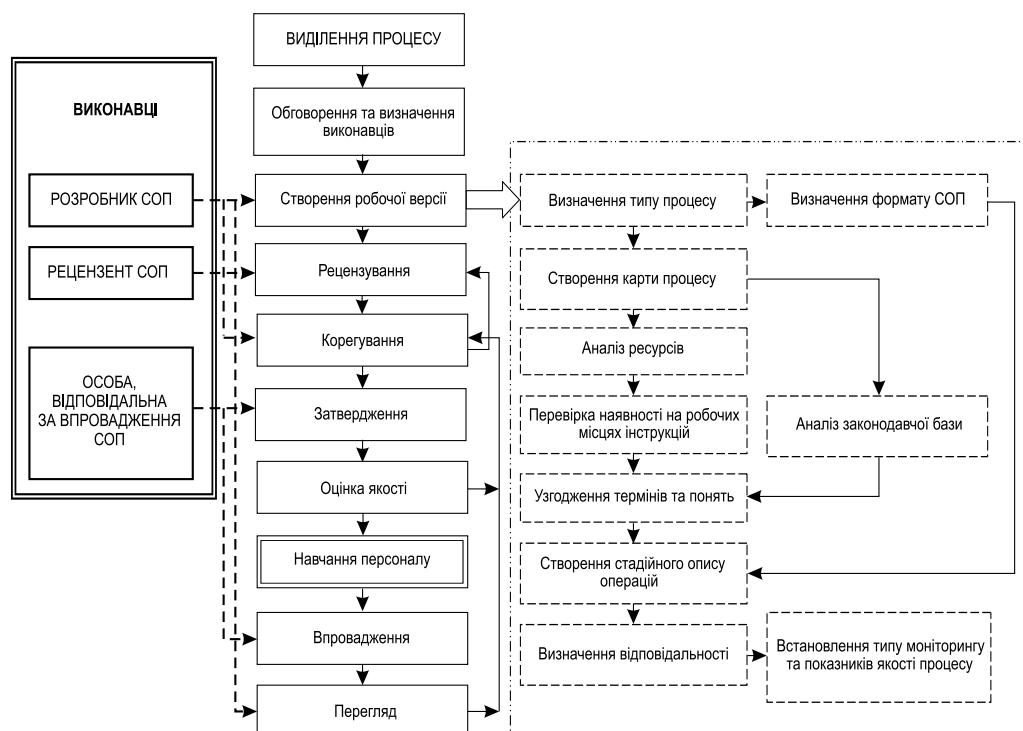


Рис. 1. Загальна модель розробки СОП на МПД

створення чіткої та ефективної системи регламентуючої документації на МПД, що є невід'ємною частиною забезпечення якості КВ.

### Матеріали та методи

Під час проведення дослідження авторами використовувались наукові методи логічного та системно-структурного аналізу, абстракції та дескриптивної формалізації задач, а також моделювання процесів.

### Результати та їх обговорення

З метою стандартизації документування процесів КВ пропонуємо загальну модель розробки СОП, наведену на рис. 1, яка включає 9 основних етапів: колективне обговорення та визначення виконавців; створення робочої версії; рецензування; корегування; затвердження; оцінка якості; навчання персоналу; впровадження та внесення до бази СОП; періодичний перегляд та оновлення.

Розглянемо більш детально вищезазначені складові процесу розробки СОП. Після визначення процесу, що потребує ре-

гламентації, починається перший етап розробки СОП – колективне обговорення. Воно повинно відбуватися на зборах спеціальної створеної комісії, яка має складатися з осіб, які найкраще знаються на особливостях перебігу процесу та безпосередньо залучені до його виконання. На цих зборах узагальнюється досвід учасників щодо здійснення процесу, аналізується наявна методична література, обговорюються аспекти, що мають бути відображені у СОП, визначаються елементи процесу, які потребують особливого акцентування. Крім того, ключовим результатом колективного обговорення є призначення особи, уповноваженої на розробку СОП, далі «розробника СОП», який має представити у подальшому її робочу версію, а також рецензента та особи, відповідальні за впровадження СОП, яка має затвердити її остаточну версію.

На етапі створення робочої версії СОП рекомендуємо спочатку визначити тип процесу, що регламентується, та, відповідно до цього, функціональний тип СОП. Стиль та формат ви-

кладення СОП має бути обраний у залежності від її функціонального типу (рис. 2). Далі проведемо більш детальний аналіз щодо вибору стилю викладення СОП у залежності від її функціонального призначення. Для написання технологічних СОП зручним є використання блок-схем із покроковим описанням операцій, алгоритмів із точками прийняття рішень, графічних зображень (рисунки, що демонструють візуальні результати лабораторних тестів, схематична інструкція використання обладнання, анотовані рисунки тощо). Для адміністративних СОП більш доречним буде текстовий стиль із детальним описанням операцій (рис. 2). Результатом раціонально обраного формату СОП є максимально чітке, упорядковане та зручне для користування представлення інформації у необхідному об'ємі, що є необхідною умовою її ефективного впровадження. Тому доцільність формату СОП є першою точкою подальшої оцінки її ефективності.

Наступним підпроцесом, необхідним для представлення в чіткому вигляді СОП, є створен-

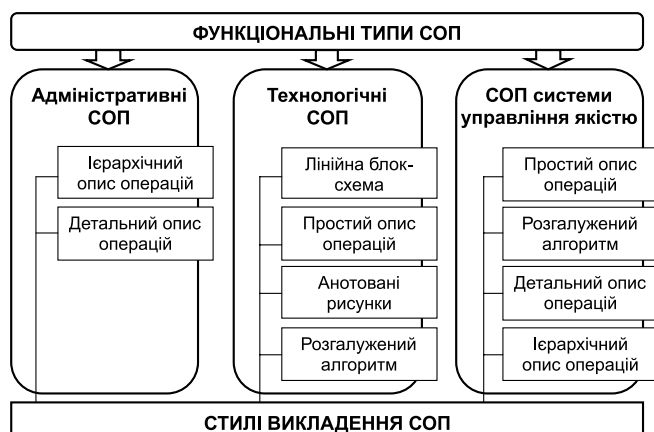


Рис. 2. Взаємозв'язок стилю викладення СОП та її функціонального типу

ня карти процесу КВ шляхом його аналізу та декомпозиції на складові операції, які представляють собою візуалізацію технології його виконання із наведенням потоків робіт та інформації.

Побудова карти процесу допомагає розробнику СОП визначити послідовність викладення операцій у цій процедурі, а також виділити ключові елементи, які потребують особливої уваги та більш детального описання. Наступним кроком у відповідності до створеної карти процесу розробником СОП має бути проведений логічний аналіз усієї наявної інформації про його функціонування, а саме: необхідних ресурсів, включаючи інфраструктуру, обладнання та персонал, законодавчої бази та додаткової методичної літератури. Аналіз законодавчої бази, додаткових методичних вказівок та інструкцій, що стосуються виконання процесу, використання обладнання та елементів інфраструктури, має особливе значення. Він допомагає узгодити поняття та терміни, які використовуються в СОП, з правовими дефініціями та термінами і поняттями наукової літератури, яка служить методичною базою при проведенні КВ, та на які наводяться посилання у СОП. Така послідовність дій дозволяє чітко окреслити сфери відповідальності за здійснення процесу та визначити обов'язки прямих виконавців.

На етапі стадійного описання операцій розробник СОП має представити необхідну інформацію згідно з обраним форматом та структурою, встановленою для СОП даного клінічного випробування. Рекомендуємо включати у СОП МПД наступні елементи:

- титул (назва установи – місця проведення дослідження, назва СОП, класифікаційний код, дата створення першої версії, дата перегляду, підписи відповідальної особи);
- призначення або мета;
- відповідальність;
- опис процедури;
- особливі умови її здійснення (якщо існують);
- необхідна компетенція персоналу;
- порядок дій внаслідок невиконання СОП з будь-яких причин;
- порядок моніторингу виконання СОП (чек-лист);
- посилання на інші документи, тематичну літературу, регуляторні та нормативні положення, настанови; порядок перегляду та внесення змін до СОП; визначення термінів;
- додатки (форми супровідних документів, чек-листів, рисунки, діаграми, таблиці тощо).

Описання процедури має бути послідовним, чітким та зрозумілим, включати вимоги щодо часу виконання операції, по-

ложення безпеки та посилання на інші СОП. Також необхідно брати до уваги те, що процедури, які містять більш ніж 10-12 складових операцій, є важкими для запам'ятовування, тому використання великих за об'ємом СОП є ускладненим та невиправданим. У зв'язку з цим рекомендуємо розділити такі СОП на декілька взаємопов'язаних.

Відповідно до стадійного описання операцій розробник СОП має визначити чітку відповідальність за їх виконання. При цьому слід звертати увагу на узгодження відповідальності особи з її функціональними уповноваженнями та фактично існуючими можливостями контролювати здійснення операції.

Дуже важливим елементом СОП є засоби моніторингу та методи перевірки і контролю якості процесу. Ключове значення при цьому має повне охоплення моніторингом усіх описаних у СОП операцій, що є запорукою його системності. Особливо доречним є створення чек-листів, до яких рекомендується включати основні показники результативності та ефективності процесу. Такі чек-листи є дуже зручними для використання при здійсненні контролю якості процесу та під час проведення аудитів. Крім того, вони дають чітку інформацію виконавцям процесу щодо необхідних вимог до якості процесу та його контрольованих параметрів.

Наступним етапом розробки СОП є рецензування, на якому її робоча версія підлягає розгляду рецензентом, до обов'язків якого належить логічний аналіз цієї робочої версії. Дуже доречним при цьому є використання чек-листа, створеного на зобрах спеціальної комісії, який містить вимоги до змісту, формату, структури та стилю створеної СОП. Рецензована СОП із поправками та зауваженнями повинна бути скорегована розробником та, якщо потрібно, пройти процедуру рецензування

один чи декілька разів, після чого затверджується уповноваженою особою та підписується керівником місця проведення дослідження.

Невід'ємним етапом розробки СОПів, який забезпечує їх результативне впровадження у роботу МПД, є оцінка якості СОП. Цей етап дозволяє викрити можливі недоліки, неточності або невідповідності, виявлення яких є можливим лише при практичній реалізації виконавцями процедури. Оцінка якості СОП передбачає їх тестове використання виконавцем процесу та подальше заповнення ним чек-листа, який дозволяє оцінити основні показники розробленої належним чином СОП. Відповідно до основних складових процесу розробки СОП та вимог щодо її змісту рекомендуємо включити до чек-листа оцінки якості СОП наступні показники: зрозумілість, повнота змісту, правильна послідовність операцій, узгодженість та зрозумілість термінів, доцільність обраного формату та стилю, відповідність та узгодження з існуючими регуляторними актами та додатковою методичною літературою, наявність орфографічних чи стилістичних помилок. Оцінена таким чином СОП може бути додатково скорегована відповідно до потреб та зауважень персоналу, після чого затверджується остаточна версія та вноситься до бази СОП, де зберігаються чинні версії, ті, що втратили чинність та були змінені, робочі та чорнові версії СОП.

Наступний етап – навчання персоналу є інтегрованим підпроцесом, оскільки при цьому відбувається поєднання процесу загального навчання та підвищення кваліфікації персоналу із процесом розробки СОП (рис. 1). Крім того, що СОП на-

дають деталізовані інструкції, щоб забезпечити належне виконання будь якої операції KB, вони виконують важливу функцію навчання персоналу на початку випробування, при залученні до KB нових працівників та при поточному навчанні. СОП доцільно використовувати при проведенні семінарів і тренінгів, тестування при перевірці кваліфікації персоналу тощо. Навчання персоналу виступає як один із завершальних етапів розробки СОП, який передує її впровадженню.

Впровадження є найвідповідальнішим етапом розробки СОП, після якого усі операції процесу мають виконуватись тільки згідно із затвердженою СОП. Для успішного впровадження відповідальна особа має забезпечити наявність достатньої кількості екземплярів СОП на робочих місцях, особливо у осіб, які є відповідальними за здійснення операцій. Також важливим є своєчасне видалення та переміщення в архів попередніх версій СОП, тому рекомендуємо використовувати для контролю обігу СОП комп'ютеризовану базу, яка дозволить ефективно управляти системою регламентних документів.

Після впровадження СОП розробник має здійснювати її систематичний перегляд шляхом оцінки придатності, ефективності, зручності та актуальності. Особливо важливим це стає при внесенні змін до процесу, які мають бути негайно відображені в оновленій версії СОП із подальшим проходженням нею скороченої процедури розробки (корегування, рецензування, оцінка якості, навчання персоналу, впровадження).

На основі вищезапропонованих підходів нами була розроблена СОП А – 1.01 «Розробка стан-

дартної операційної процедури» для Клініко-діагностичного центру НФаУ, яка має бути стандартом для створення усіх СОП на МПД, та відображає загальну методику розробки СОП.

Розроблена модель дозволяє визначити дії персоналу, залученого до процесу розробки СОП, та удосконалити процес створення документованих процедур. Використання запропонованої моделі має підвищити ефективність усіх процесів KB на МПД та зменшити вірогідність виникнення ризиків, що є важливим аспектом забезпечення якості даних KB.

#### ВИСНОВКИ

1. В результаті проведеного аналізу останніх досліджень та нормативної бази, що регулює проведення клінічних досліджень в Україні, визначена потреба у створенні науково обґрунтованих підходів до створення системи СОП на МПД.

2. З метою стандартизації процесів KB та забезпечення ефективності впровадження документованих процедур запропоновано модель розробки СОП на МПД, яка включає 8 основних етапів.

3. Наведені рекомендації щодо реалізації запропонованих етапів та визначені функції і відповідальність персоналу, залученого до процесу розробки СОП.

4. Відповідно до запропонованих підходів розроблено СОП А – 1.01 «Розробка стандартної операційної процедури», яка містить загальну методику розробки СОП.

5. Запропоновані підходи є теоретичною базою для створення узгодженої та реально функціонуючої системи СОП на МПД, яка є одним із найважливіших інструментів забезпечення якості KB.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Ратушна К.Л. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. – 2013. – Вип. 27. – С. 15-16.

2. Зупанец І.А., Безуглая Н.П., Маслий Г.В., Гринцов Е.Ф. // Вісник фармакол. та фармації. – 2009. – №4. – С. 33-35.
3. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б., Коваленко В.Н. и др. Клинические испытания лекарственных / Под ред. В.И.Мальцева. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2006. – 456 с.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 Лікарські засоби. Належна клінічна практика. – К., 2009. – 67 с.
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №690 від 23.09.2009 р. «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» [Електронний ресурс]. – Режим доступу до законодавчо-нормативного документа: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z1010-09>.
6. David C. Peterson Assuring the Effective Use of Standard Operating Procedures (SOPs) In Today's Workforce [Електронний ресурс]. – Режим доступу до статті: <http://www.biopharminternational.com/biopharm/Article/Assuring-the-Effective-Use-of-Standard-Operating-P/ArticleStandard/Article/detail/371024>
7. Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP): Guidance for Implementation / World Health Organization, 2005. – 125 p.
8. Kolman J., Meng P., Scott G. Good clinical practice: standard operating procedures for clinical investigators. – New Jersey: Johns Wiley & Sons, 1998. – 174 p.

#### **РОЗРОБКА МЕТОДИЧНИХ ПІДХОДІВ ДО СТВОРЕННЯ СТАНДАРТНИХ ОПЕРАЦІЙНИХ ПРОЦЕДУР НА МІСЦІ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ**

**В.Є.Доброва, К.О.Зупанець, К.Л.Ратушина**

**Національний фармацевтичний університет**

*Ключові слова:* клінічне випробування; стандартні операційні процедури; забезпечення якості; регламентація процесів

Встановлена необхідність наукового обґрунтування підходів до створення СОП та розробки методичних засад із побудови системи регламентуючої документації на місці проведення дослідження (МПД). З метою стандартизації документування процесів КВ запропоновано загальну модель розробки СОП, яка дозволяє уніфікувати та удосконалити процес її створення і складається з 9 основних етапів: колективне обговорення та визначення виконавців; створення робочої версії; рецензування; корегування; затвердження; оцінка якості; навчання персоналу; впровадження та внесення до бази СОП; періодичний перегляд та оновлення. Наведені рекомендації щодо реалізації кожного складового етапу моделі, а також визначені дії та відповідальність персоналу, залученого до процесу розробки СОП. Проведено детальний аналіз щодо вибору стилю викладення СОП у залежності від її функціонального призначення та визначені ключові елементи структури СОП. Запропоновані методичні підходи є теоретичною базою для створення системи регламентуючої документації на МПД та ефективного управління нею.

#### **РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К СОЗДАНИЮ СТАНДАРТНЫХ ОПЕРАЦИОННЫХ ПРОЦЕДУР НА МЕСТЕ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ**

**В.Е.Доброва, Е.А.Зупанец, К.Л.Ратушина**

**Национальный фармацевтический университет**

*Ключевые слова:* клиническое испытание; стандартные операционные процедуры; обеспечение качества; регламентация процессов

Установлена необходимость научного обоснования подходов к созданию СОП и разработки методических принципов построения системы регламентирующей документации на месте проведения клинического испытания. Предложена общая модель разработки СОП, которая позволяет унифицировать и усовершенствовать процесс её создания, состоящую из 9 этапов: коллективное обсуждение и определение исполнителей; создание рабочей версии; рецензирование; корректировка; утверждение; оценка качества; обучение персонала; внедрение и внесение в базу СОП; периодический пересмотр и обновление. Даны рекомендации по реализации каждого этапа модели, а также определены действия и ответственность персонала, участвующего в процессе разработки СОП. Проведен детальный анализ выбора стиля изложения СОП в зависимости от её функционального назначения и определены ключевые элементы структуры СОП. Приведенные в статье методические подходы являются теоретической базой для создания системы регламентирующей документации на месте проведения клинического испытания и эффективного управления ею.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 53. Тел. (57) 706-30-71.  
E-mail: [dobrova\\_vika@mail.ru](mailto:dobrova_vika@mail.ru).  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 26.10.2012 р.

УДК 615.12

# ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ ПРОЦЕСНОГО ПІДХОДУ ЯК ФАКТОР ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ УПРАВЛІННЯ КЛІНІЧНИМИ ВИПРОБУВАННЯМИ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**М.І.Сидоренко, О.В.Посилкіна**

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: процесний підхід; процесна модель; клінічні випробування; новий лікарський засіб*

## THE PROCESS APPROACH IMPLEMENTATION AS THE EFFECTIVENESS IMPROVING FACTOR FOR MANAGING CLINICAL TRIALS OF NEW MEDICINES

**M.I.Sydorenko, O.V.Posylkina**

**National University of Pharmacy**

*Key words: process approach; process model; clinical trials; subprocesses identification; clinical trials process decomposition; new medicine*

*The conclusion about possibility and specificity of using a new medicine can be made only by the results of clinical trials. The organization and conducting of the clinical trials process should be effective in order to develop qualitative, efficient and safe medicines. Current quality guidelines requirements such as ISO and GMP consider organizational and managerial factors as key-factors in providing and maintaining the quality of medicines starting with their development. Thus, application of progressive methods in clinical trials management becomes actual. In this research the phase I of clinical trials had been considered from the sponsors' point of view, as far as he is responsible for clinical trials planning, conducting and results. The process model of clinical trials of phase I (involving healthy volunteers) has been suggested, all sub-processes, inputs and outcomes have been identified; their interrelation and interaction have been justified. The phase I clinical trials process model suggested provides profound understanding of the clinical trials process, determines the sponsors' role in it, facilitates effective clinical trials management and coordination. The application of the process model suggested in clinical trials management provides the high quality level of clinical trials organization and conducting and allows optimizing of their terms and costs.*

Розробка та впровадження у виробництво нових лікарських засобів (ЛЗ) включає багато досить тривалих, різнопланових та коштовних наукових досліджень, серед яких слід окремо виділити етап клінічних випробувань (КВ). Висновок про можливість та особливості медичного застосування новоствореного ЛЗ можна зробити лише за результатами КВ. Згідно з даними сучасної фармацевтичної науки та клінічної практики вартість процесу КВ сягає до 70% сукупної вартості створення нового ЛЗ [6].

Вищезазначене обумовлює провідну роль КВ у процесі розробки якісних, ефективних та безпечних ЛЗ, а відтак – особливі вимоги до якості, ефективності та результативності організації та проведення КВ.

Питанням підвищення ефективності планування, організа-

ції та проведення КВ присвячені наукові праці І.А.Зупанця [9, 10], Т.Г.Калинюка [11], О.М.Заліської, Б.Л.Парновського [8], В.Є.Добрової [6, 7] та ін.

У наукових публікаціях останніх років досить широко висвітлені різні аспекти застосування процесного підходу у фармації, зокрема в роботах Громова Б.П. [3], Трохимчука В.В. [18], Посилкіної О.В. [13-15], Костюка Г.В., Деренської Я.М. [5], Світличної К.С. [12], Братішко Ю.С. [14], Гудзенко О.П., Барнатович С.М., Горбунові О.Ю. [4], Юрченко А.Ю. [15].

Оскільки чинні вимоги галузевих настанов наголошують на ключовій ролі організаційних та управлінських чинників у забезпеченні та збереженні якості ЛЗ, починаючи з їх розробки, набуває актуальності питання застосування прогресивних методів зокрема і в управлінні КВ. Як свідчать дані наукової лі-

тератури, найбільш ефективним за сучасних умов є процесний підхід в управлінні [1, 2, 19], то ж необхідно дослідити можливості його застосування в організації та управлінні КВ.

Однак питання застосування процесного підходу в управлінні КВ нових ЛЗ в Україні детально не опрацьовувалося, що й обумовило актуальність наших досліджень.

## Матеріали та методи

Проблема впровадження процесного підходу в управління КВ зумовлює необхідність розробки відповідної процесної моделі, ідентифікації підпроцесів та відповідних їм входів та виходів з метою якнайефективнішої декомпозиції процесу КВ, що стане підґрунтям для його подальшої регламентації.

Максимально повному розумінню сутності процесу, а також його взаємозв'язків з іншими об'єктами сприяє застосування графічних моделей, найбільш

розповсюдженню з яких у практиці сучасних компаній є модель, запропонована методологією функціонального моделювання IDEF0. Графічна мова, застосована для опису процесів, дозволяє чітко, лаконічно і наочно інтерпретувати різні види процесів і взаємодію між ними, при цьому вона достатньо проста у вивченні і використанні, що сприятиме взаєморозумінню між різними групами персоналу, задіяними в організації та проведенні КВ.

### Результати та їх обговорення

Появі на фармацевтичному ринку нового ЛЗ як оригінального, так і генеричного передувє довготривалий та багатоглибкий процес наукових досліджень з його розробки та вивчення. КВ є дуже важливим та відповідальним етапом цього процесу, під час якого необхідно отримати достатній обсяг науково-обґрунтованої інформації щодо ефективності та безпечності ЛЗ (коли йдеться про оригінальний ЛЗ) або біоеквівалентності (у випадку розробки генеричного ЛЗ).

Сучасний стан і тенденції розвитку наукової сфери у вітчизняній фармацевтичній галузі характеризуються провідною роллю великих фармвиробників в ініціюванні досліджень та розробок, на проведення яких витрачаються чималі кошти. Саме вищезазначеним і обумовлена необхідність побудови відповідної системи управління науковими дослідженнями і розробками, суб'єктом у якій виступатиме фармацевтична компанія-виробник.

Як свідчить практика, фінансування КВ у більшості випадків здійснюється саме виробником і становить близько 2/3 сукупного бюджету створення ЛЗ. У подібній ситуації необхідно докласти максимум зусиль до відповідної організації КВ, адже тільки завдяки ефективному

управлінню цим процесом можна уникнути значних фінансових збитків і соціальних ризиків, пов'язаних, по-перше, з імовірністю виводу на ринок не-ефективного і небезпечного ЛЗ, а, по-друге, із загрозою заподіяння шкоди (погіршення здоров'я) учасників КВ.

Для проведення КВ фармацевтична компанія-виробник (спонсор КВ) може створити власну внутрішню структуру, на яку будуть покладені усі обов'язки, пов'язані з плануванням, організацією і проведенням КВ, або залучити контрактну дослідницьку організацію (КДО), яка спеціалізується виключно на організації та проведенні КВ. Але в обох випадках функції координації діяльності всіх учасників процесу КВ, контролю за використанням фінансових та матеріальних ресурсів, а також відповідальності за кінцевий результат КВ покладені саме на спонсора. Успішно реалізувати означені функції можна через ефективне управління КВ, яке має базуватися на процесному підході [1, 2, 16, 18], оскільки саме він здатен забезпечити:

- регламентацію процесу КВ;
- чітку взаємодію між учасниками під час здійснення КВ завдяки забезпеченню «прозорості» процесу;
- оптимізацію системи документообігу при проведенні КВ;
- ефективну систему планування ресурсів за процесом КВ та виключення їх неефективного використання;
- впровадження системи моніторингу, оцінки та аналізу процесу КВ як найбільш дієвих інструментів контролю та управління в сучасних умовах;
- зниження ймовірності помилок та невідповідностей у процесі КВ;
- оптимізацію витрат при проведенні КВ.

Побудова процесної моделі передбачає ідентифікацію та де-

композицію підпроцесів, що входять до процесу КВ, визначення їх взаємозв'язку, входів та виходів. У рамках даного дослідження увагу буде зосереджено зокрема на процесі КВ I фази (КВ-I), які проводяться за участі здорових добровольців.

Оскільки, як свідчить проведений аналіз, наукові дослідження та розробки супроводжують весь життєвий цикл (ЖЦ) ЛЗ [12], побудові процесної моделі КВ-I має передувати визначення їх місця в процесі досліджень і розробок та взаємозв'язку з певною стадією ЖЦ ЛЗ.

Проаналізувавши структуру ЖЦ ЛЗ та спираючись на вимоги чинних гармонізованих галузевих настанов ІСН серії Q, слід зазначити, що КВ (I-III фази) є етапом такої стадії ЖЦ ЛЗ, як «Промислове виробництво», оскільки клінічному вивченню підлягає виготовлена в промислових умовах серія ЛЗ (рис. 1).

Оскільки метою даного дослідження є визначення можливостей впровадження процесного підходу в управління КВ-I з позиції компанії виробника ЛЗ (спонсора КВ), вважаємо за доцільне, перш за все, виділити в структурі процесу КВ-I підпроцеси «Підготовку до КВ-I» та «Проведення КВ-I» і подальшу декомпозицію здійснювати, відштовхуючись від пріоритету цих підпроцесів.

Як свідчить накопичений досвід, ефективність організації КВ-I в значній мірі залежить від підпроцесу «Підготовка до КВ-I», оскільки саме під час цього підпроцесу реалізується більшість найважливіших функцій суб'єкта управління (спонсора КВ), а також забезпечується відповідний рівень організації та планування КВ-I.

Оскільки КВ-I розпочинаються лише після закінчення доклінічних досліджень (ДкД), «входом» процесу КВ-I є результати ДкД, а також необхідна інформація та зразки препаратів.

Після закінчення KB-I складається звіт та формується висновок щодо безпечності та переносимості ЛЗ, що і проілюстровано у «виході» процесу.

Перший рівень декомпозиції процесу KB-I наведено на рис. 2.

Дослідивши наукові літературні джерела, а також практику організації та проведення KB-I, вважаємо доцільним декомпозувати підпроцес «Підготовка до KB-I» на 9 підпроцесів нижчого рівня. Згідно із запропонованим варіантом декомпозиції «Підготовка до KB-I» включає наступні підпроцеси: «Підготовка протоколу KB-I», «Отримання направлення на клінічну базу», «Встановлення відносин з клінічною базою», «Збір та аналіз документів для KB-I», «Страховання здорових добровольців», «Аналіз зразків у лабораторії Державного експертного центру (ДЕЦ)», «Отримання висновку комісії з питань етики», «Погодження проекту KB» та «Підготовка препаратів для KB-I». Графічну інтерпретацію декомпозиції підпроцесу «Підготовка до KB-I» наведено на рис. 3.

Оскільки, як зазначалося вище, саме на етапі підготовки до KB-I реалізується більшість організаційних та управлінських функцій спонсора, завдяки чому мають бути забезпечені якість, ефективність та результативність KB-I, що плануються, вважаємо за потрібне здійснити декомпозицію наступного, більш глибокого рівня.

Це забезпечить глибше розуміння процесу KB-I, адже наступний рівень декомпозиції передбачає визначення конкретних операцій та їх документування і створює методичне підґрунтя для стандартизації KB-I.

Декомпозиція другого рівня підпроцесу KB-I 1.1 «Підготовка протоколу KB» наведена на рис. 4.

Перш ніж замовити протокол KB-I, спонсор має здійснити оцінку та вибір клінічної бази

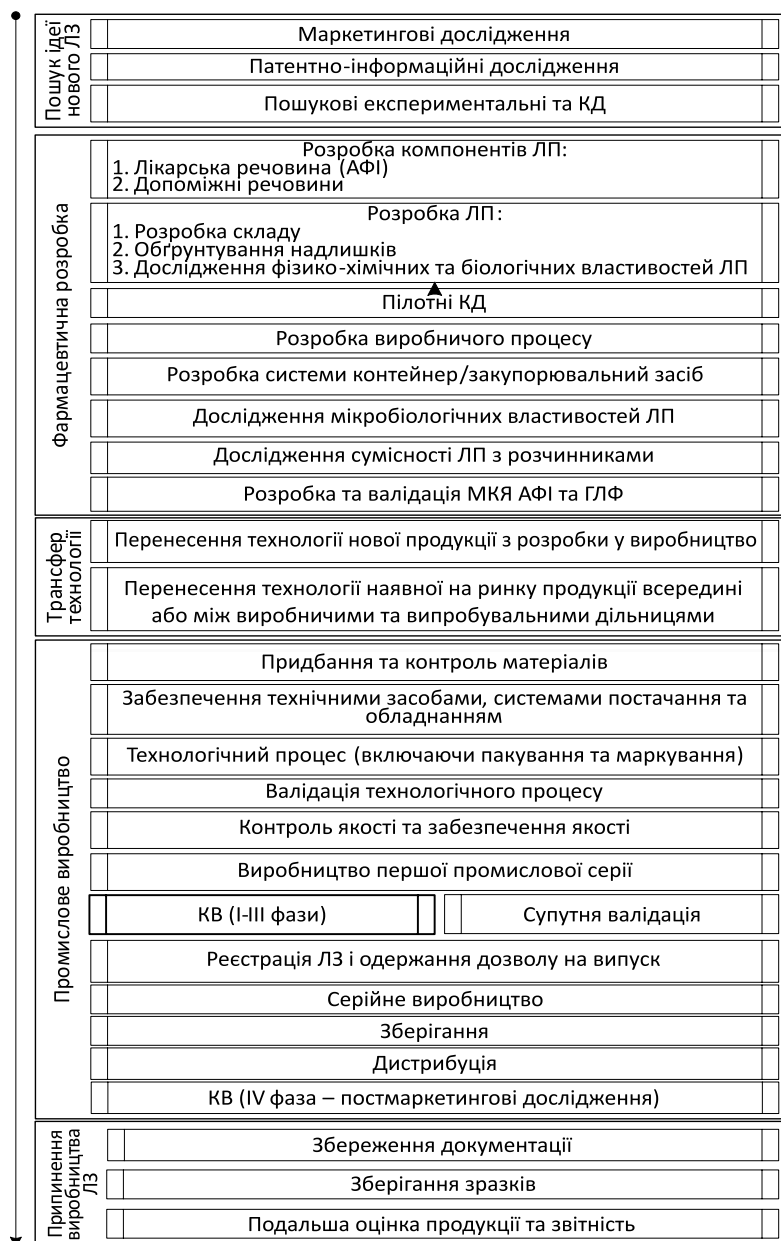


Рис. 1. Модель ЖЦ ЛЗ згідно з галузевими настановами ICH серії Q і місце в ній KB

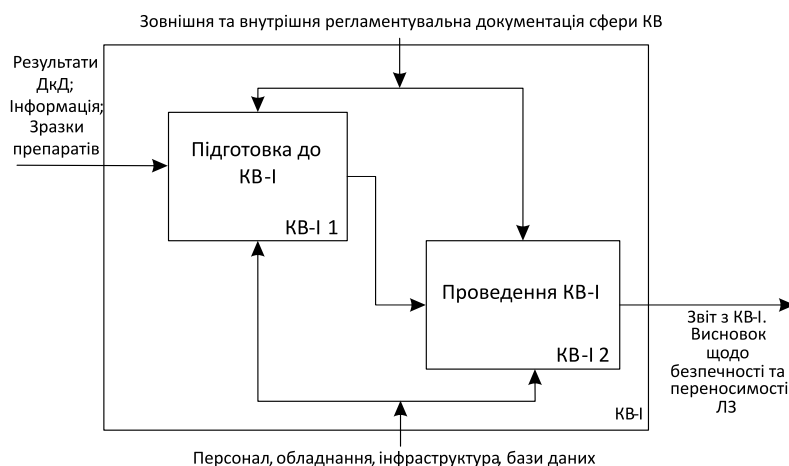


Рис. 2. Перший рівень декомпозиції процесу KB-I

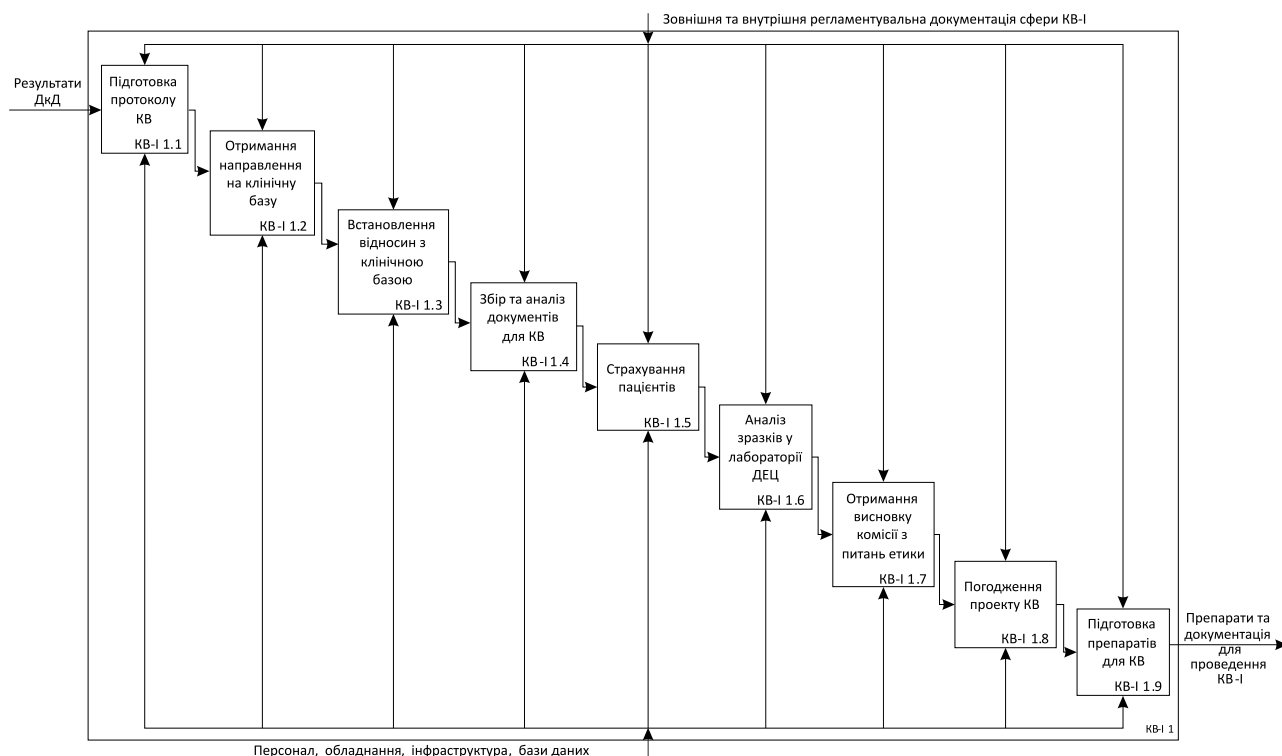


Рис. 3. Декомпозиція підпроцесу «Підготовка до KV-I»

(КВ) (операція KV-I 1.1.1). Протокол KV-I може бути замовлений як безпосередньо у КБ, так і опосередковано через КДО (операція KV-I 1.1.2), для чого необхідно скласти відповідний лист-замовлення. Після розробки протоколу KV-I клінічною базою або КДО (операція KV-I 1.1.3) він передається для погодження спонсору та зацікавленим особам (операція KV-I 1.1.4).

Наступним підпроцесом у «Підготовці до KV» є «Отриман-

ня направлення на клінічну базу», яке видається розробнику ЛЗ Державним експертним центром МОЗ України (ДЕЦ). Нами були визначені відповідні операції цього підпроцесу (рис. 5).

Спираючись на погоджений протокол KV-I, необхідно підготувати відповідну заяву на KV (операція KV-I 1.2.1), потім сформувати пакет документів для отримання направлення на КБ, до якого обов'язково має входити звіт з ДкД (операція KV-I

1.2.2). Провівши експертизу наданих документів, ДЕЦ надає направлення на клінічну базу для проведення KV згідно із заявою (операція KV-I 1.2.3).

Наступним у запропонованій процесній моделі є підпроцес KV-I 1.3. «Встановлення відносин з клінічною базою», до якого входять операції: «Підготовка проекту договору з КБ» (KV-I 1.3.1), «Погодження та затвердження проекту договору з КБ» (KV-I 1.3.2) та «Укладання до-



Рис. 4. Декомпозиція підпроцесу KV-I 1.1 «Підготовка протоколу KV»

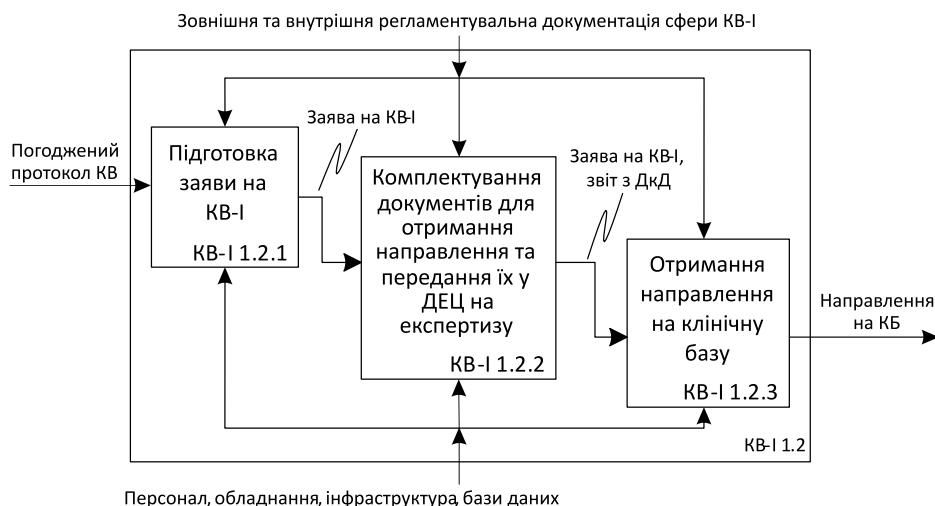


Рис. 5. Декомпозиція підпроцесу KB-I 1.2 «Отримання направлення на клінічну базу»

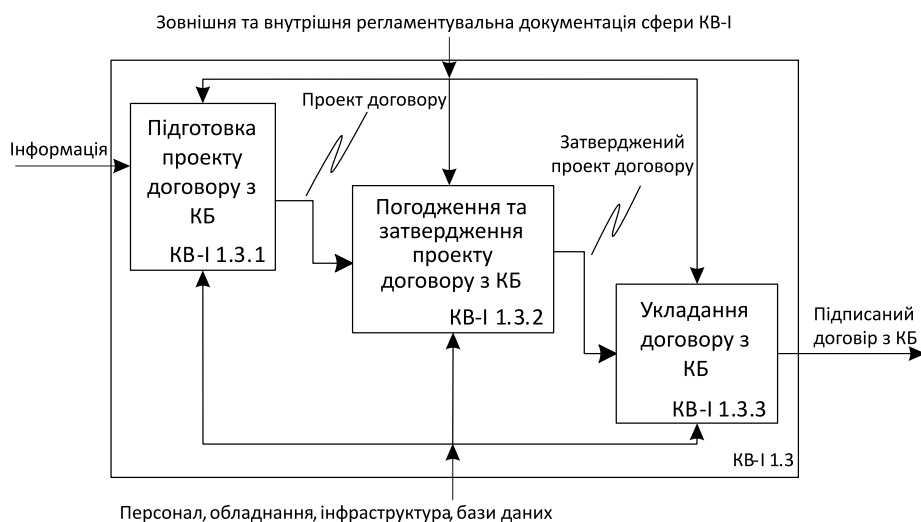


Рис. 6. Декомпозиція підпроцесу KB-I 1.3 «Встановлення відносин з KB»

говору з KB» (KB-I 1.3.3) (рис. 6). Результатом здійснення вказаного підпроцесу є підписаний обома сторонами договір з KB.

Документація щодо KB, які плануються, обов'язково має відповідати вимогам ДЕЦ та інших регуляторних органів, тому в

структурі підпроцесу KB-I 1.4 нами передбачені відповідні операції (рис. 7).

Необхідною умовою проведення KB-I є обов'язкове страхування здорових добровольців, для чого в структурі відповідного підпроцесу передбаче-

ні операції KB-I 1.5.1 «Вибір страхової компанії» та KB-I 1.5.2 «Укладання договору зі страховою компанією» (рис. 8).

Окрім проведення експертизи документації за KB-I, ДЕЦ здійснює також аналіз зразків ЛЗ, який вивчається. З метою належного виконання як документальних, так і фінансових зобов'язань перед ДЕЦ з боку спонсора KB у структурі підпроцесу KB-I 1.6 нами передбачено 5 операцій, які враховують усі процедури та документи, необхідні для отримання висновку лабораторії ДЕЦ. Декомпозиція підпроцесу «Аналіз зразків у лабораторії ДЕЦ» наведена на рис. 9 та включає наступні операції: «Передавання комплексу документів та зразків до лабо-

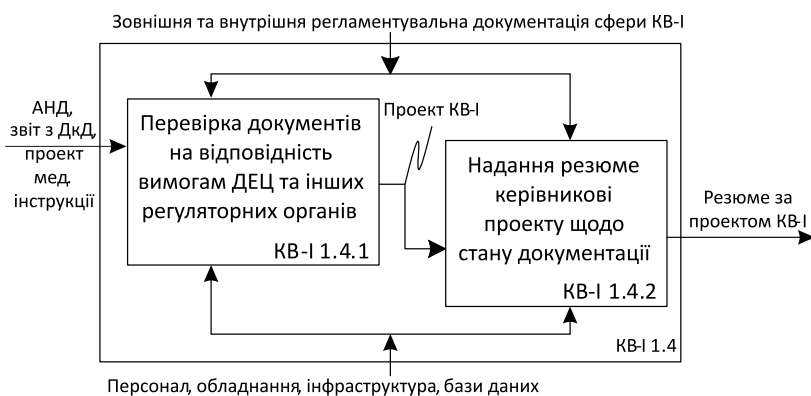


Рис. 7. Декомпозиція підпроцесу KB-I 1.4 «Збір та аналіз документів для KB»

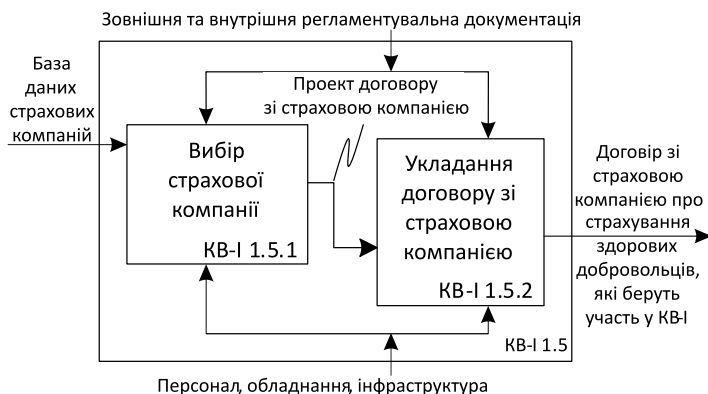


Рис. 8. Декомпозиція підпроцесу KB-I 1.5. «Страхування здорових добровольців»

раторії ДЕЦ», «Отримання рахунку на сплату послуг лабораторії ДЕЦ», «Сплата рахунку за проведення аналізу в лабораторії ДЕЦ», безпосередньо «Проведення аналізу лабораторією

ДЕЦ» та «Отримання висновку лабораторії ДЕЦ».

Наступним обов'язковим кроком, передбаченим чинним законодавством, що регламентує проведення KB, є отримання вис-

новку комісії з питань етики, тому в процесній моделі KB-I нами передбачено та декомпозовано відповідний підпроцес (рис. 10).

Згаданий підпроцес передбачає виконання наступних операцій: «Підготовка листа до комісії з питань етики», «Комплектування та передача документів до комісії з питань етики», «Отримання висновку комісії з питань етики».

Ще однією обов'язковою процедурою є погодження проекту KB-I з ДЕЦ. Декомпозиція відповідного підпроцесу наведена на рис. 11.

Наступним дуже важливим з точки зору взаємодії зі сторонніми організаціями є підпроцес «Підготовка препаратів для KB-I».

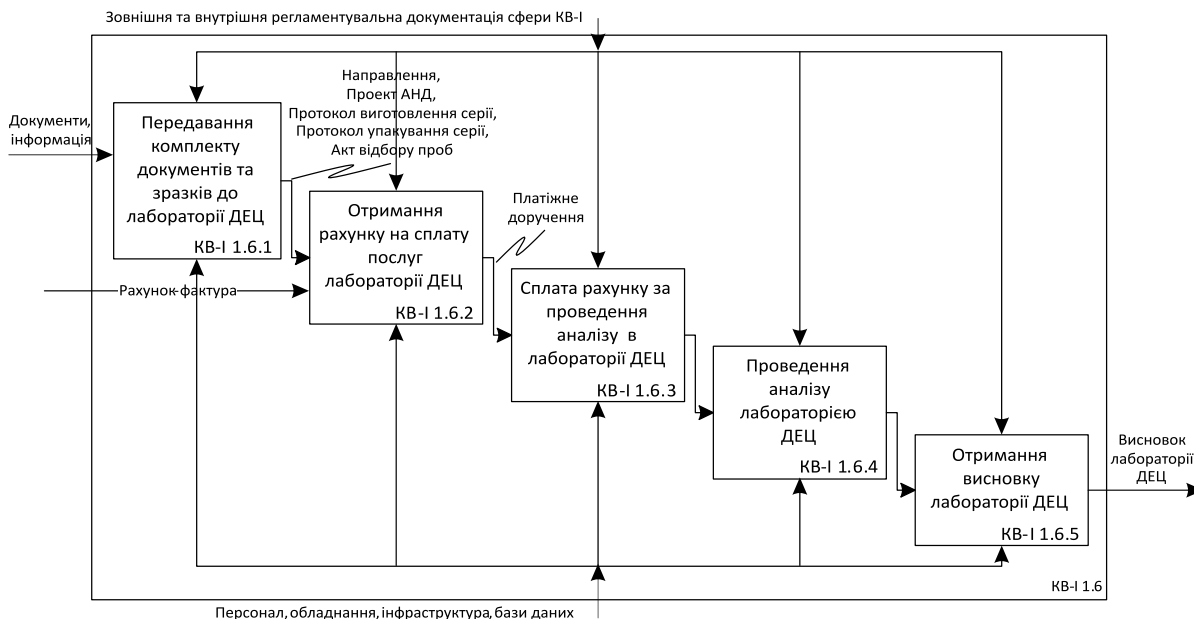


Рис. 9. Декомпозиція підпроцесу KB-I 1.6 «Аналіз зразків у лабораторії ДЕЦ»

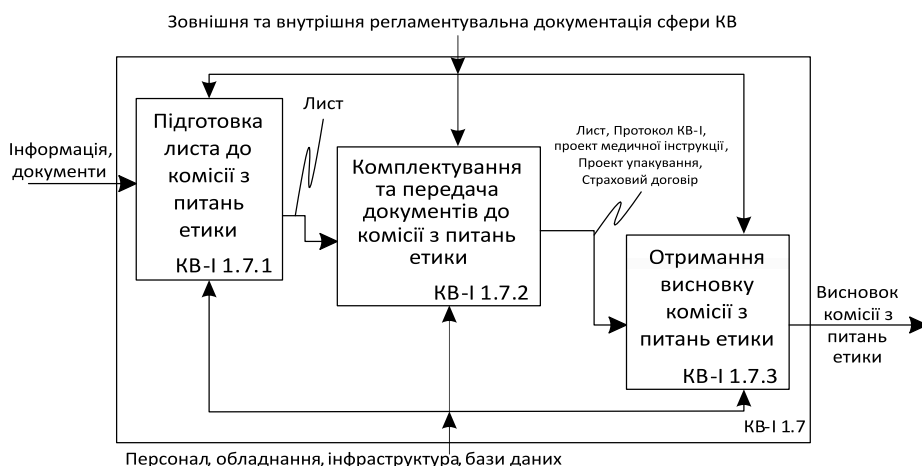


Рис. 10. Декомпозиція підпроцесу KB-I 1.7 «Отримання висновку комісії з питань етики»

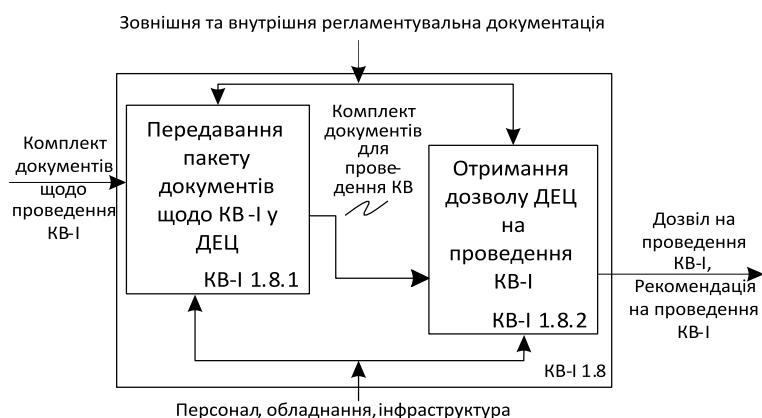


Рис. 11. Декомпозиція підпроцесу KB-I 1.8 «Погодження проекту KB»

Під час проведення KB-I здійснюється не лише вивчення досліджуваного ЛЗ, але і його порівняння з референтним препаратом. Причому при розробці та дослідженні оригінального ЛЗ у KB-I необхідно довести переваги нового ЛЗ перед аналогом, а у випадку розробки та дослідження генерика – його біоеквівалентність із оригіном. Обидва випадки потребують не лише отримання зразків ЛЗ з дослідно-промислової серії, що супроводжуються відповідною

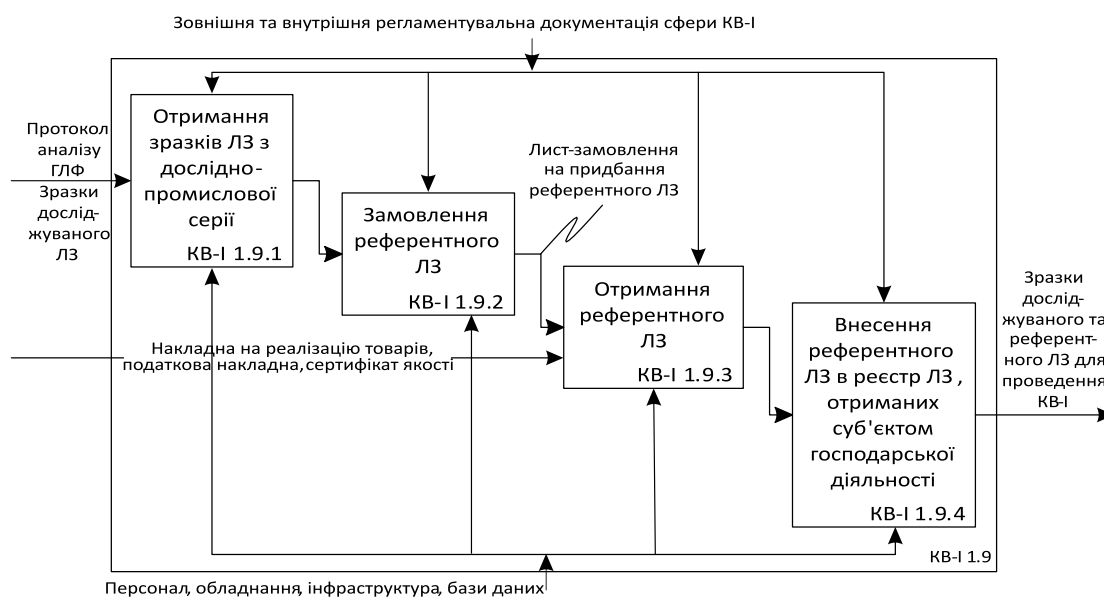


Рис. 12. Декомпозиція підпроцесу KB-I 1.9 «Підготовка препаратів до KB-I»

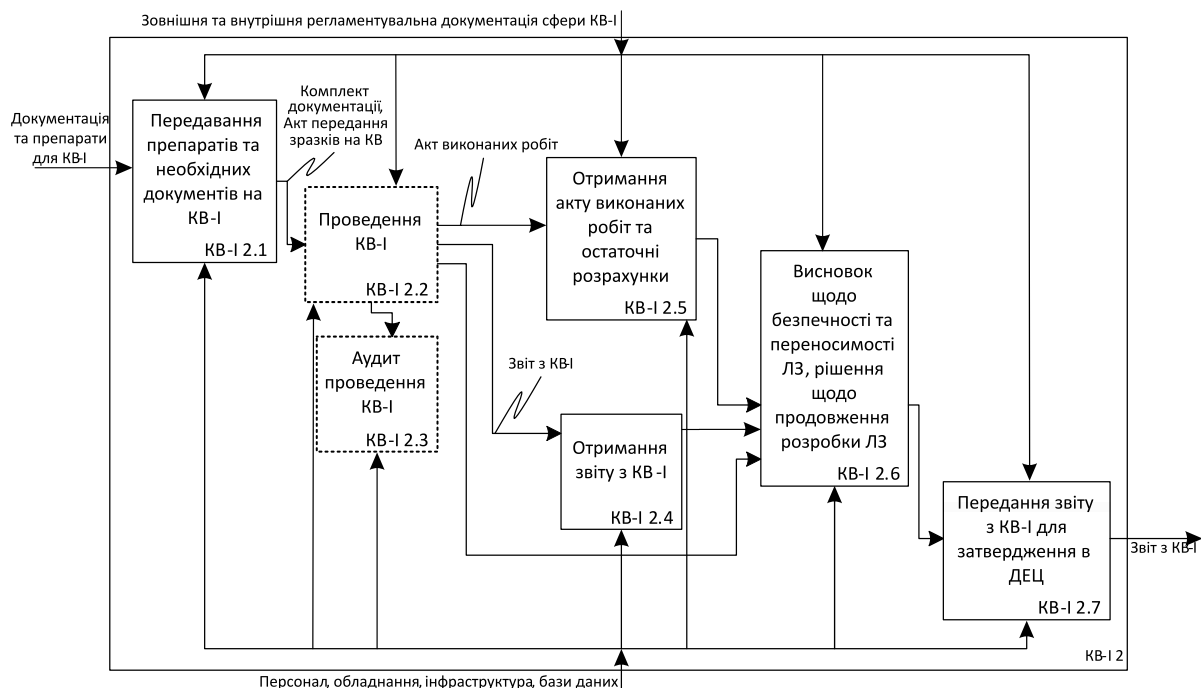


Рис. 13. Декомпозиція підпроцесу KB-I 2 «Проведення KB-I»

документацією, але й замовлення та закупівлі референтних препаратів, тому в процесній моделі KB-I необхідно передбачити відповідний підпроцес та здійснити його декомпозицію до рівня операцій (рис. 12).

Стосовно підпроцесу першого рівня KB-I 2 «Проведення KB-I» нами було здійснено його декомпозицію, яку наведено на рис. 13.

Слід зазначити, що не всі підпроцеси з наведених у структурі (рис. 13) здійснюються фармацевтичною компанією-спонсором безпосередньо. Але їх наявність забезпечує розуміння сутності цього підпроцесу та ролі у ньому фармацевтичної компанії-спонсора KB, а також необхідність належного оформлення взаємовідносин компанії-спон-

сора KB зі сторонніми організаціями.

Йдеться, передусім, про підпроцес KB-I 2.2 «Проведення KB-I», який здійснюється клінічною базою, та підпроцес KB-I 2.3 «Аудит проведення KB-I», здійснюваний ДЕЦ.

#### ВИСНОВКИ

Враховуючи значущість етапу KB у процесі розробки нового ЛЗ, а також високу вартість досліджень з клінічного вивчення ЛЗ, вкрай гостро постають питання впровадження сучасних підходів в управління ними. З огляду на специфіку сучасного стану сфери досліджень і розробок у фармації необхідно дослідити можливість застосування процесного підходу до управління KB з позиції фармацевтичних компаній, які сьогодні

ні є провідною ланкою не лише у виробництві, але й у розробці нових ЛЗ, а відтак – фінансують організацію і проведення KB.

Дослідивши вимоги чинних галузевих настанов, що регламентують проведення KB в Україні, а також сучасну клінічну практику, було побудовано процесну модель KB-I та здійснено її декомпозицію. Наведена структура декомпозиції забезпечує глибоке розуміння процесу KB-I, ролі в ньому фармацевтичної компанії-спонсора, полегшує координацію та управління цим процесом, що в кінцевому підсумку дозволить забезпечити належний рівень якості організації та проведення KB-I, оптимізувати витрати і час на проведення цих досліджень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бондаренко М.Ф., Маторин С.И., Соловьев Е.А. *Моделирование и проектирование бизнес-систем: методы, стандарты, технологии: Учеб. пособ.* – Х.: Компания СМІТ, 2004. – 272 с.
2. Галеев В.И., Пичугин К.В. // *Методы менеджмента качества.* – 2003. – №4. – С. 12-21.
3. Горомовик Б.П. *Принципи функціонального моделювання фармацевтичних підприємств: Метод. рекомендації.* – Львів: Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи, 2005. – 23 с.
4. Гудзенко О.П., Барнатович С.В., Горбунова О.Ю. *Впровадження процесної моделі управління рухом лікарських засобів в комунальних фармацевтичних підприємствах в умовах менеджменту якості: Метод. рекомендації.* – Луганськ: Вид-во ПП «Друкарня «Престиж-Сервіс», 2010. – 23 с.
5. Деренська Я.М., Костюк Г.В. // *Фармац. журн.* – 2007. – №6. – С. 10-16.
6. Добрава В.Є., Зупанець І.А. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* – 2010. – №6 (14). – С. 12-20.
7. Добрава В.Є. // *Системи обробки інформації.* – 2010. – №4 (85). – С. 145-147.
8. Заліська О.М., Парновський Б.Л., Слабий М.В. // *Ліки України.* – 2000. – №9. – С. 13-14.
9. Зупанець І.А., Подпужников Ю.В. *Актуальные вопросы организации и проведения фармакокогнетических исследований в Украине // Клинические исследования лекарственных средств в Украине: матер. Третьей науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Киев, 4-5 нояб. 2010 г.* – К.: МОРИОН, 2010. – С. 64.
10. Зупанець І.А. // *Вісник фармакол. та фармації.* – 2006. – №12. – С. 15-18.
11. Калинюк Т.Г., Люта М.Л., Любунь З.М. та ін. // *Вісник фармації.* – 2000. – №4. – С. 38-41.
12. Посилкіна О.В., Сидоренко М.І. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* – 2011. – №4. – С. 13-24.
13. Посилкіна О.В., Бабіченко Ю.А., Братішко Ю.С. // *Фармац. журн.* – 2009. – №4. – С. 15-25.
14. Посилкіна О.В., Юрченко А.Ю. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* – 2010. – №5 (13). – С. 29-35.
15. Репин В.В., Елиферов В.Г. *Процессный подход к управлению. Моделирование бизнес-процессов.* – М.: Стандарты и качество, 2008. – 408 с.
16. Світлична К.С. *Науково-практичні підходи до розробки та оцінки інтегрованої системи менеджменту на фармацевтичних підприємствах: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.01.* – Х.: НФаУ, 2011. – 23 с.

17. Сидоренко М.І., Світлична К.С. // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2012. – №5. – С. 39-47.
18. Трохимчук В.В., Убогов С.Г., Будникова Т.М., Шматенко О.П. // Фармац. журн. – 2007. – №2. – С. 47-55.

#### **ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ ПРОЦЕСНОГО ПІДХОДУ ЯК ФАКТОР ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ УПРАВЛІННЯ КЛІНІЧНИМИ ВИПРОБУВАННЯМИ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

**М.І.Сидоренко, О.В.Посилкіна**

**Національний фармацевтичний університет**

*Ключові слова:* процесний підхід; процесна модель; клінічні випробування; новий лікарський засіб

*Висновок про можливість та особливості медичного застосування новоствореного лікарського засобу можна зробити лише за результатами клінічних випробувань. Це обумовлює їх провідну роль у процесі розробки якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів, а також особливі вимоги до організації та проведення клінічних випробувань. Імплементация вимог стандартів ISO у настанови з належних фармацевтичних практик, яка відбулася в Європі та поступово поширюється і на вітчизняну регуляторну сферу, обумовлює необхідність впровадження процесного підходу зокрема й в управління клінічними випробуваннями нових лікарських засобів. На підставі аналізу сучасного стану сфери досліджень і розробок у фармацевції запропоновано процесну модель клінічних випробувань I фази, суб'єктом у якій виступає фармацевтична компанія-спонсор клінічних випробувань. Декомпозицію процесу клінічних випробувань I фази як найважливішої складової процесу розробки лікарського засобу здійснено з позиції компанії-спонсора та з урахуванням усіх необхідних підпроцесів, відповідних їх входів та виходів. Наведена структура декомпозиції забезпечує глибоке розуміння процесу клінічних випробувань I фази, ролі в ньому фармацевтичної компанії-спонсора, полегшує координацію та управління цим процесом. Застосування запропонованої процесної моделі в кінцевому підсумку дозволить забезпечити належний рівень якості організації та проведення клінічних випробувань за участі здорових добровольців, оптимізувати витрати і час на проведення цих досліджень.*

#### **ИМПЛЕМЕНТАЦИЯ ПРОЦЕССНОГО ПОДХОДА КАК ФАКТОР ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИМИ ИСПЫТАНИЯМИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**М.И.Сидоренко, О.В.Посылкина**

**Национальный фармацевтический университет**

*Ключевые слова:* процессный подход; процессная модель; клинические испытания; новое лекарственное средство

*Заключение о возможности и особенностях медицинского применения вновь созданного лекарственного средства можно сделать только по результатам клинических испытаний. Это обуславливает их ведущую роль в процессе разработки качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств, а также особые требования к организации и проведению клинических испытаний. Имплементация требований стандартов ISO в руководства по надлежащим фармацевтическим практикам, которая произошла в Европе и постепенно распространяется на отечественную регуляторную сферу, обуславливает необходимость внедрения процессного подхода, в том числе и в управление клиническими испытаниями новых лекарственных средств. На основании анализа современного состояния сферы исследований и разработок в фармацевции предложена процессная модель клинических испытаний I фазы, субъектом в которой выступает фармацевтическая компания-спонсор клинических испытаний. Декомпозиция процесса клинических испытаний I фазы как важнейшей составляющей процесса разработки лекарственного средства осуществлена с позиции компании-спонсора и с учетом всех необходимых подпроцессов, соответствующих их входом и выходом. Приведенная структура декомпозиции обеспечивает глубокое понимание процесса клинических испытаний I фазы, роли в нем фармацевтической компании-спонсора, облегчает координацию и управление этим процессом. Применение предложенной процессной модели в конечном итоге позволит обеспечить надлежащий уровень качества организации и проведения клинических испытаний с участием здоровых добровольцев, оптимизировать затраты и время на проведение этих исследований.*

Адреса для листування: 61140, м. Харків,  
вул. О.Невського, 18. Тел. (57) 771-81-47.  
E-mail: masher.sidorenko@gmail.com.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 20.05.2013 р.

УДК 615:378:573.6

## ДОСВІД ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ПІДГОТОВКИ ПРОВІЗОРІВ З ПИТАНЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ

**М.В.Слабий**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

*Ключові слова: фармацевтична профілактика; післядипломна підготовка провізорів; неперервна освіта*

### THE EXPERIENCE OF POSTGRADUATE TRAINING OF PHARMACISTS IN PHARMACEUTICAL PROPHYLAXIS

**M.V.Slabyu****Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky***Key words: postgraduate education of pharmacists; pharmaceutical prophylaxis; continuous education*

*Implementation of the requirements of Good Pharmacy Practice in the work of pharmacies requires appropriate education and training of pharmacists, including new directions. Pharmaceutical prophylaxis as a component of pharmaceutical care involves interaction of a pharmacist, a patient and, if necessary, a doctor aimed to health protection, life quality improvement, prevention of pathological conditions and diseases. Integral study of issues concerning pharmaceutical care and prevention is the priority areas of educational training of pharmacists, particularly at the postgraduate stage. Learning and teaching materials (monograph, curriculum) for acquiring knowledge of pharmaceutical prevention while providing continuous education of pharmacists have been developed, methodic recommendations for pre-certification cycles of pharmacy professionals have been prepared.*

Концепція ВООЗ «Фокус на пацієнта» орієнтована на застосування принципів Належної аптечної практики (GPP), яка включає використання засад фармацевтичної профілактики.

Фармацевтична профілактика – це комплекс заходів, які передбачають взаємодію провізора, пацієнта і при необхідності лікаря, спрямовану на збереження і зміцнення здоров'я, покращення якості життя, попередження виникнення патологічних станів і захворювань, а при їх появі – на профілактику прогресування і погіршення стану пацієнта, рецидиву захворювань та їх переходу у хронічну форму, а також попередження можливих негативних або небажаних наслідків (побічних ефектів, ускладнень, нераціональностей) фармакотерапії. Фармацевтична профілактика є складовою фармацевтичної допомоги. Визначення терміну вперше запропоновано Г.Ю.Яцковою, Б.Л.Парновським у 2006 р. [6]

та було включене до Фармацевтичної енциклопедії України [5].

В Україні розглядається Проект наказу МОЗ України «Про затвердження Настанови «Лікарські засоби. Належна аптечна практика», відповідно до якого провізори (фармацевти) беруть участь у профілактичних заходах з питань зміцнення здоров'я населення і профілактики захворювань [1]. Проводяться дослідження з питань фармацевтичної профілактики для різних категорій населення [2, 4].

З вищенаведених позицій актуальним є поглиблене вивчення елементів фармацевтичної профілактики у системі післядипломної підготовки провізорів різних спеціальностей.

### Матеріали та методи

За ініціативи кафедри ОЕФ та технології ліків факультету післядипломної освіти ЛНМУ ім. Данила Галицького у типові навчальні програми та плани передатестаційних циклів провізорів зі спеціальностей «За-

гальна фармація» та «Організація і управління фармацією» (2007) була включена тематика з фармацевтичної опіки з елементами фармацевтичної профілактики.

При вивченні тем з фармацевтичної опіки та профілактики на семінарських заняттях провізори отримують знання з немедикаментозної, первинної, вторинної, третинної фармацевтичної профілактики, а також попередження ускладнень фармакотерапії, яка пов'язана з можливими проявами побічних ефектів, нераціональних взаємодій препаратів, що приймаються одночасно.

Для навчально-методичного забезпечення післядипломної освіти була видана монографія «Фармацевтична профілактика та її кадрове забезпечення» [7]. У ній представлені терміни, класифікація і види фармацевтичної профілактики, що ілюстровано численними прикладами застосування лікарських засобів у конкретних ситуаціях.

Слухачі передатестаційних циклів набувають навичок щодо можливості профілактики:

захворювань (симптомів, синдромів), наприклад, гострих респіраторних вірусних інфекцій, атеросклерозу, залізодефіцитної анемії, рахіту у дітей, остеопорозу в похилому віці та ін.; рецидивів і загострень хронічних захворювань, наприклад, алергічного риніту, хронічного гастриту, холециститу, панкреатиту, нападів стенокардії, бронхіальної астми та ін.; гіповітамінозів, дефіциту мікро- та макроелементів, імунodefіциту у дітей, осіб похилого віку, при фізичному і розумовому перенапруженні, у вагітних і матерів, які годують груддю, при нераціональному харчуванні, на фоні вегетаріанської дієти або на етапі реконвалесценції.

Провізор повинен пропагувати здоровий спосіб життя та інформувати населення з питань зміцнення здоров'я та профілактики захворювань, а саме: відмови від тютюнопаління, зловживання алкоголем тощо.

Провізор, знаючи особливості організму кожного постійного відвідувача, разом із лікуючим лікарем є головним джерелом інформаційного забезпечення хворого відносно всіх аспектів раціонального застосування лікарських засобів. На семінарських заняттях провізори оволодівають інформацією, яка диференціюється залежно від мети фармацевтичної профілактики. Провізор повинен рекомендувати, наприклад, застосування препаратів кальцію з профілактичною метою: 1) при недостатній кількості у раціональні молочних продуктів; 2) при підвищеній потребі у кальцію у період вагітності та лактації, активного росту дітей та підлітків, у похилому віці; 3) у період реконвалесценції. З позиції біофармації прийом препаратів кальцію доцільний після обіду та ввечері, так як вночі відбувається прискорене виведення мінеральних солей з ор-

ганізму. У харчовому раціоні слід обмежити продукти, багаті на щавлеву кислоту, клітковину, а також кухонну сіль і каву, які погіршують засвоєння кальцію.

У процесі безрецептурного відпуску лікарських засобів провізор додатково надає хворому (відвідувачу) рекомендації з самодіагностики захворювань на основі відповідних симптомів, робить висновок щодо доцільності самолікування і при необхідності скерує хворого на консультацію до лікаря; допомагає хворому вибрати лікарський препарат і контролює процес самостійного застосування лікарських засобів.

Значна увага приділяється вивченню питань застосування препаратів рослинного походження та лікарських рослин, які можуть викликати побічні реакції. Наприклад, для вагітних становлять небезпеку корені оману, листя алое, трава материнки та чебрецю, часник. Трава звіробою та квіти цмину можуть бути причиною підвищеного тиску та небезпечними при тромбофлебії [7].

Видане навчально-методичне забезпечення з теоретичних та прикладних аспектів фармацевтичної профілактики було впроваджене в навчальний процес деяких медичних і фармацевтичних навчальних закладів (фармацевтичних факультетів) та практичну діяльність аптекних закладів України [4].

Для забезпечення неперервної освіти провізорів, можливості самостійного опрацювання елементів фармацевтичної профілактики спеціально були опубліковані фрагменти монографії у журналі «Фармацевт-Практик» у 2006-2009 роках [8].

### **Результати та їх обговорення**

Для забезпечення неперервної післядипломної підготовки провізорів тематика з фарма-

цевтичної профілактики включена у навчальні програми передатестаційних циклів та видано навчально-методичне забезпечення з теорії та практики фармацевтичної профілактики, що сприятиме поліпшенню навчального процесу та якості фармацевтичної допомоги населенню.

Такий підхід повинен використовуватися для вирішення актуальної проблеми неконтрольованого (безвідповідального) самолікування за рахунок відпуску провізорами (фармацевтами) з аптек на прохання пацієнтів рецептурних лікарських засобів без рецептів лікарів.

На нашу думку, при розгляді питань фармацевтичної профілактики слід акцентувати увагу студентів на пріоритетності фармацевтичної опіки для конкретного пацієнта у порівнянні з прагненням досягнути високих фінансових показників у реалізації ліків.

Для комплексного розгляду питань Належної аптечної практики доцільно використовувати тематику фармацевтичної профілактики у навчально-виховному процесі в медичних (фармацевтичному) навчальних закладах і післядипломній підготовці.

### **ВИСНОВКИ**

Для впровадження засад Належної аптечної практики у систему діяльності фармацевтичних закладів доцільним є поглиблене вивчення провізорами засад фармацевтичної профілактики. Обґрунтовані та опрацьовані навчально-методичні матеріали з фармацевтичної профілактики (розділи у навчальних програмах, монографія) для засвоєння питань фармацевтичної профілактики у післядипломній підготовці провізорів.

Доцільним є впровадження тематики з фармацевтичної профілактики у навчальний процес студентів фармацевтичних факультетів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Грінцова О., Зупанець І. // Фармац. кур'єр. – 2013. – №4. – 24-27.
2. Дорикевич К.І. // Новости медицины и фармации. – 2012. – №5. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до журналу: [www.mif-ua.com/archive/article/27192](http://www.mif-ua.com/archive/article/27192)
3. Проект наказу МОЗ України «Про затвердження Настанови «Лікарські засоби. Належна аптечна практика» // Єженедельник Аптека. – 2013. – №874 (3). [Електронний ресурс]. – Режим доступу до журналу: [www.apteka.ua/article/196875](http://www.apteka.ua/article/196875)
4. Садовник О. // Мед. вісник. – 2012. – №14. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [www.medvisnyk.org.ua/content/view/2815/29](http://www.medvisnyk.org.ua/content/view/2815/29)
5. Слабий М.В. Аналіз стану та шляхи оптимізації системи фармацевтичних кадрів в Україні: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. – Львів, 2010. – 36 с.
6. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 2-ге вид., перероб. і доп. – К.: МОРІОН, 2010. – 1632 с.
7. Яцкова Г.Ю., Парновський Б.Л. // Фармац. журн. – 2006. – №1. – С. 3-9.
8. Яцкова Г.Ю., Слабий М.В., Крамаренко Г.В., Парновський Б.Л. Фармацевтична профілактика та її кадрове забезпечення: Монографія. – Львів: Кварт, 2007. – 198 с.
9. Яцкова Г.Ю., Слабий М.В., Крамаренко Г.В. // Фармацевт-Практик. – 2006. – №3. – С. 10-12.

**ДОСВІД ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ПІДГОТОВКИ ПРОВІЗОРІВ З ПИТАНЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ****М.В.Слабий****Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького***Ключові слова: післядипломна освіта провізорів; фармацевтична профілактика; неперервна освіта*

Впровадження вимог Належної аптечної практики у роботу аптечних закладів вимагає відповідної освітньої підготовки провізорів, у тому числі з нових напрямів. Фармацевтична профілактика як складова фармацевтичної допомоги передбачає взаємодію провізора, пацієнта і при необхідності лікаря, спрямовану на збереження і зміцнення здоров'я, покращення якості життя, попередження виникнення патологічних станів і захворювань. Інтегральне вивчення питань фармацевтичної опіки та профілактики є актуальним напрямом освітньої підготовки провізорів, особливо на післядипломному етапі. Підготовлене навчально-методичне забезпечення (монографія, програма) для оволодіння знаннями з фармацевтичної профілактики у процесі неперервної освіти провізорів, а також методичні рекомендації для передатестаційних циклів спеціалістів фармації.

**ОПЫТ ПОСЛЕДИПЛОМНОЙ ПОДГОТОВКИ ПРОВИЗОРОВ ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ****М.В.Слабий****Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого***Ключевые слова: последипломное образование провизоров; фармацевтическая профилактика; непрерывное образование*

Внедрение требований Надлежащей аптечной практики в работу аптек требует соответствующей образовательной подготовки провизоров, в том числе по новым направлениям. Фармацевтическая профилактика как составляющая фармацевтической помощи предусматривает взаимодействие провизора, пациента и при необходимости врача, направленное на сохранение и укрепление здоровья, улучшение качества жизни, предупреждение возникновения патологических состояний и заболеваний. Интегральное изучение вопросов фармацевтической опеки и профилактики является актуальным направлением образовательной подготовки провизоров, особенно на последипломном этапе. Разработано учебно-методическое обеспечение (монография, программа) для овладения знаниями фармацевтической профилактики в процессе непрерывного образования провизоров, подготовлены методические рекомендации для предаттестационных циклов специалистов фармации.

Адреса для листування: 79010, м. Львів,

вул. Пекарська, 69. Тел. (32) 275-59-56.

E-mail: [natagri@ukr.net](mailto:natagri@ukr.net).

Львівський національний медичний університет

ім. Данила Галицького

Надійшла до редакції 13.05.2013 р.

УДК 615.065:615.212

## ФАКТОРИ, ЩО СПРИЧИНЯЮТЬ ВИНИКНЕННЯ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ФАРМАКОКОРЕКТОРІВ БОЛЮ

**С.М.Дроговоз, В.Д.Лук'янчук\*, Б.С.Шейман\*\*, О.В.Матвєєва\*\*\*, А.В.Кононенко**

Національний фармацевтичний університет  
Луганський державний медичний університет\*  
Інститут екогігієни та токсикології ім. Л.І.Медведя\*\*  
МОЗ, відділ моніторингу побічної дії ліків\*\*\*

*Ключові слова: побічні ефекти; опіоїдні аналгетики; неопіоїдні аналгетики; нестероїдні протизапальні засоби*

### THE FACTORS CAUSING SIDE EFFECTS OF PAIN PHARMACOCORRECTORS

**S.M.Drogovoz, V.D.Lukyanchuk\*, B.S.Sheiman\*\*, O.V.Matveeva\*\*\*, A.V.Kononenko**

*National University of Pharmacy, Lugansk State Medical University\*, Institute of Ecohygiene and Toxicology named after L.I.Medved\*\*, Ministry of Public Health, Monitoring of Drug Side Effects department\*\*\**

*Key words: side effects; opioid analgesics; nonopioid analgesics; non-steroidal anti-inflammatory drugs*

Nowadays for the pain relief drugs of three pharmacological groups are widely used. They are opioid analgesics, nonopioid analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which reduce or eliminate moderate to severe pain providing different side effects by degree of manifestation and their character. There is a real danger in overdosing of pain pharmacocorrectors because they are highly active xenobiotics. The combined and prolonged administration of analgesics with the medicines from other groups (glucocorticoids, CNS depressants, other analgesics) increases the risk of side effects and overdose development. Therefore, the main task of doctors and pharmacists is the observance of the principles of rational drug administration, and monitoring of their side effects and overdose prevention.

*«Біль приносить людству більше зла, ніж навіть сама смерть»  
(Альберт Швейцер)*

У теперішній час для полегшення страждань, викликаних болем, широко використовуються препарати трьох фармакологічних груп: опіоїдні аналгетики, неопіоїдні аналгетики та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), які зменшують або повністю усувають помірний та сильний біль, одночасно викликаючи різні за ступенем вираженості і характером перебігу побічні реакції. Оскільки фармакокоректори болю є високоактивними ксенобіотиками та широко вживаними ліками, існує реальна небез-

пека їх передозування. У зв'язку з цим стає очевидною необхідність проведення раціональної фармакотерапії не тільки в плані знеболювання, але і зменшення небажаних ефектів аналгетиків, пов'язаних, головним чином, з їх побічною дією і можливим передозуванням. Тому лікарю, провізору і хворому необхідно знати і пам'ятати про фактори, які спричиняють побічну дію та передозування аналгетиків [1, 2].

Тривалий час найбезпечнішим з аналгетиків вважали парацетамол. Однак відомо, що при

одночасному прийомі **парацетамолу** з барбітуратами, протисудомними засобами, рифампіцином, алкоголем різко зростає його гепатотоксичність. Парацетамол збільшує ризик токсичного ураження печінки гепатотропними препаратами і гепатотоксичний ефект непрямих антикоагулянтів. Навіть малі дози парацетамолу у поєднанні з алкоголем можуть викликати токсичний гепатит з явищами некрозу паренхіми печінки на фоні високої активності сироваткових трансаміназ [3].

При одночасному прийомі парацетамолу та азидотимідину можливий розвиток нейтропенії. Тому через 5 днів застосування парацетамолу навіть в якості засобу монотерапії необхідний лабораторний контроль кількісного складу периферичної крові і функціонального стану печінки [7].

Часте застосування препаратів, що містять парацетамол,

**С.М.Дроговоз** – доктор мед. наук, професор кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

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

**Б.С.Шейман** – доктор мед. наук, професор, президент асоціації еферентологів України, головний зовнішній токсиколог МОЗ України, завідувач відділення екозалежної патології і клінічної токсикології Інституту екогігієни і токсикології ім. Л.І.Медведя (м. Київ)

**О.В.Матвєєва** – керівник відділу моніторингу побічної дії ліків Міністерства охорони здоров'я України (м. Київ)

призводить до різкого погіршення перебігу бронхіальної астми. Парацетамол, **нефнам** несумісні з інгібіторами MAO. Тому не рекомендується застосовувати парацетамол одночасно з антидепресантами (особливо інгібіторами MAO). Комбіноване застосування парацетамолу з іншими лікарськими засобами має бути узгоджене з лікарем [9].

Ризик розвитку передозування **баралгетасу** зростає при одночасному призначенні із засобами, що пригнічують ЦНС. Спільний прийом **седалгіну** та антикоагулянтів, похідних кортизону, інших анагетиків, НПЗП, метотрексату, нейролептиків та алкоголю підвищує ризик токсичної дії препарату. Регулярний тривалий прийом **метамізолу натрію** призводить до формування мієлотоксичних реакцій. При одночасному призначенні **спазмовералгіну НЕО** з глюкокортикоїдами посилюється ульцерогенна дія першого [4, 5].

Комбіноване застосування глюкокортикостероїдів з НПЗП також підсилює ульцерогенну дію останніх і ймовірність шлунково-кишкової кровотечі [8].

Слід уникати одночасного застосування **цитрамону** з барбітуратами, протисудомними засобами, саліцилатами, рифампіцином, алкоголем. Для попередження ульцерогенної дії в умовах застосування цитрамону необхідно вживання великої кількості молока, лужної мінеральної води. Під час прийому НПЗП не можна вживати алкоголь, оскільки це призводить до посилення подразнювальної дії на слизову шлунка [11].

Прояв токсичності **НПЗП** спричиняють паління, їх тривалий прийом, політерапія. Неприпустиме одночасне застосування НПЗП з антикоагулянтами, особливо гепарином, так як підвищується ризик кровотеч, а також з гіпоглікемічними, сечогінними, гіпотензивними препаратами. Крім того, ризик роз-

витку токсичних явищ НПЗП підвищують антигістамінні засоби, ацетамінофен, кофеїн. Необхідний контроль картини крові при тривалому прийомі НПЗП, а також аналіз калу на приховану кров. Для зниження небезпеки реалізації ульцерогенної дії НПЗП необхідне одночасне призначення препаратів, що захищають слизову ШКТ (мізопростол, інгібітори протонної помпи) [6].

Для зменшення ушкоджуючої дії НПЗП на шлунок їх слід запивати молоком, мінеральними лужними водами або розчином натрію гідрокарбонату [10].

**Саліцилати** в умовах комбінованої фармакотерапії несумісні з антидепресантами, кортикостероїдами, сульфамідами, препаратами кальцію і заліза, тиреоїдними засобами; їх також не можна поєднувати з іншими НПЗП, оскільки посилюється їх ульцерогенна дія. **Ацетилсаліцилова кислота (АСК)** несумісна при спільному застосуванні з атропіну сульфатом, вітамінами B<sub>1</sub>, A, B<sub>12</sub>, папаверину г/х. У літературі є суперечливі відомості щодо хронофармакології аспіріну. Так, згідно з публікацією [7], ульцерогенна активність аспіріну не залежить від часу його прийому протягом доби (ранок чи вечір). Згідно ж з іншою [19] – токсичність АСК в другій половині дня на 40% менше, ніж у першій, тому рекомендується співвідношення ранкової та вечірньої доз як 1:2 [13].

При застосуванні **ацетилсаліцилату лізину** спостерігається подовження часу кровотечі, що зберігається протягом 4-8 днів після припинення прийому препарату. Слід побоюватися передозування АСК, особливо при призначенні її дітям і літнім людям. Крім того, факторами ризику при застосуванні АСК є ерозивні гастрити і виразкова хвороба шлунка, вагітність, пізні звернення до лікаря. Важливо пам'ятати, що при

прийомі в нічний час препаратів АСК побічні ефекти, такі як подразнення шлунка, головний біль і тривожність значно знижуються. Можливе посилення токсичних ефектів при комбінованому прийомі АСК з аскорбіновою кислотою, буметанідом, фуросемідом або верапамідом, а при застосуванні з глюкокортикоїдами посилюється негативний вплив на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. **Фенілбутазон** несумісний з глюкокортикоїдами. При одночасному застосуванні фенілбутазону з фенітоїном описані випадки підвищення концентрації в плазмі крові останнього з розвитком токсичних реакцій. При лікуванні фенілбутазоном слід обмежити вживання солі, щоб уникнути затримки рідини і утворення набряків. **Мелоксикам** несумісний з циклоспорином, метотрексатом, діуретиками [5, 8, 12].

Одночасне використання **ібупрофену**, тіапрофенової кислоти, сульфаміамідів небезпечно через їх передозування. Ібупрофен, **індометацин** підвищують концентрацію дигоксину в плазмі при їх спільному застосуванні. Слід зауважити, що при прийомі індометацину в ранкові години в чотири рази частіше виникають такі побічні ефекти, як запаморочення, нудота, діарея і тривожність, про що потрібно особливо пам'ятати в умовах тривалої терапії цим НПЗП [13, 20].

Одночасне використання **кетопрофену, індометацину** з діуретиками підвищує ризик розвитку гострої ниркової недостатності, внаслідок чого знижується виведення індометацину з сечею. Характерно, що нефротоксичність НПЗП частіше розвивається у осіб, старше за 65 років, у яких є ниркова, печінкова та серцева патологія, наявні зниження об'єму циркулюючої крові, гіпонатріємія, артеріальна гіпертонія, надлишкова маса тіла або алкоголізм, а також після оперативного втручання [9, 17].

На особливу лікарську увагу заслуговує лікування НПЗЗ в III триместрі вагітності, тому це може призвести до кровотеч у плода, раннього закриття боталової протоки, розвитку легеневої гіпертензії, внутрішньочерепних кровотеч у новонароджених. **Рофеноксиб** слід з обережністю приймати в I і II триместрі вагітності, при годуванні груддю, нирковій недостатності і бронхоспазмі в анамнезі [6, 15].

**До факторів ризику передозування опіоїдними анальгетиками (ОА) відносяться:** новонароджені, люди похилого віку, черепно-мозкові травми, бронхіальна астма і легенева недостатність, вагітність, порушення функції печінки і нирок, атеросклероз, захворювання серця і легенів, мікседема, стани, що супроводжуються пригніченням дихання, порушення функції нирок, що спричиняє уповільнення виведення ОА, а отже і розвиток відносного передозування. Одночасний прийом ОА і препаратів, що пригнічують ЦНС, може посилити депресію ЦНС і дихання, а в поєднанні ОА з трициклічними антидепресантами провокують аритмогенну дію. Інгібітори MAO посилюють дію ОА, викликаючи тривогу, сплутаність свідомості і глибо-

ке пригнічення дихання. Похідні фенотіазину потенціюють пригнічуючий вплив **морфіну** на ЦНС. Застосування нейролептиків на тлі дії морфіну може призвести до значного зниження артеріального тиску. Пригнічення дихання посилюється, якщо морфін застосовується в післяопераційному періоді після використання міорелаксантів, тому ОА також порушують еферентну іннервацію дихальної мускулатури. Особливу небезпеку становить одночасне застосування ОА та алкоголю, що нерідко виявляється смертельним. Характерно, що смертельне передозування при введенні тільки **бупренорфіну** мало ймовірно, але в комбінації його з бензодіазепінами відзначаються смертельні випадки [15, 18].

Дуже важливою обставиною є те, що наркотичні анальгетики несумісні з протипаркінсонічними засобами, міорелаксантами,  $\beta$ -адреноблокаторами, глюкокортикостероїдами, АКТГ. Відомо також, що введення високих доз **трамадолу** або одночасне його призначення з нейролептиками може викликати судомо церебрального генезу [16].

Неможливе комбіноване застосування **тримеперидину** з антигістамінними засобами. При використанні тримеперидину в

акушерській практиці необхідно прагнути того, щоб остання ін'єкція анальгетика була зроблена за 1-1,5 год до пологів для уникання пригнічення дихання у новонародженого. **Фентаніл** в акушерській практиці слід застосовувати з великою обережністю, так як він може викликати пригнічення дихання у вагітної та новонародженого. Швидко метаболізується засоби з групи опіоїдних анальгетиків (**морфін, пентазоцин**) з вираженим ефектом первинної елімінації при застосуванні на фоні препаратів, що порушують печінковий кровотік і повинні призначатися в менших дозах [10, 18].

Таким чином, незважаючи на великий досвід застосування ненаркотичних і наркотичних анальгетиків у клінічній практиці, залишається, як і раніше, великий ризик виникнення як побічних реакцій, так і їх передозування саме тоді, коли лікар і хворий забувають про раціональні умови їх застосування та про те, що ці фармакологічні групи є високоактивними ксенобіотиками. Пригнічення дихання, брадикардія (аж до зупинки серця) – це ключові ускладнення фармакотерапії ОА, які дуже небезпечні для життя хворого.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я., Князькова И.И., Нестерцова И.А. // Укр. терапевт. журн. – 2007. – №2. – С. 4-11.
2. Барсукова Е. // Аптека. – 2004. – №46 (467). – С. 7.
3. Верткин А.Л. Скорая медицинская помощь. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – 368 с.
4. Викторов А.П. // Укр. мед. часопис. – 2003. – №1. – С. 79-89.
5. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В. и др. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Под ред. И.М.Перцева. – Х.: Мегаполис, 2002. – 784 с.
6. Дроговоз С.М., Гудзенко А.П., Бутко Я.А., Дроговоз В.В. Побочное действие лекарств: Учебник-справочник. – Х., 2012. – 480 с.
7. Катэрино Дж.М., Кахан С. Медицина неотложных состояний / Пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 336 с.
8. Курек В.В., Кулагин А.Е. Руководство по неотложным состояниям у детей. – М.: Мед. литература, 2008. – 464 с.
9. Линден К., Лавджой-мл. Ф. Отравления. – From Harrison's Principles of Internal Medicine. – 14-th ed. – 2006. – 6520 с.
10. Лоуренс Д., Бенитт П. Клиническая фармакология. – М., 1991. – Т. 1. – 656 с.

11. Мамчур В., Подплетняя Е., Макаренко О. и др. // Вісник фармакол. та фармації. – 2005. – №4. – С. 3-17.
12. Мюллер З. Неотложная помощь. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 528 с.
13. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических болезней. – М.: Литтерра, 2003. – 506 с.
14. Спиригин Д., Чамберс Дж. Экстренная медицина. Практическое руководство по диагностике и лечению неотложных состояний. – М.: Мед. литература, 2006. – 544 с.
15. Buck M.L., Blummer J.L. // Critical Care Clin. – 1991. – Vol. 7, №3. – P. 615-637.
16. Lynch N., Vasudevans S. Persistent Pain. – Boston, 1988. – P. 195-197.
17. O'Dell J.R. // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350, №25. – P. 2591-2602.
18. O'Mahony S., Coyle N., Payne R. // Oncol. – 2001. – Vol. 15 (1). – P. 61-82.
19. Smolensky M.H., Peppas N.A. // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2007. – №59. – P. 828-851.
20. Straub R.H., Cutolo M. // Arthritis Rheum. – 2007. – №56. – P. 399-408.

#### **ФАКТОРИ, ЩО СПРИЧИНЯЮТЬ ВИНИКНЕННЯ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ФАРМАКОКОРЕКТОРІВ БОЛЮ**

**С.М.Дрогозов, В.Д.Лук'янчук\*, Б.С.Шейман\*\*, О.В.Матвеева\*\*\*, А.В.Кононенко**

**Національний фармацевтичний університет, Луганський державний медичний університет\*, Інститут екогігієни та токсикології ім. Л.І.Медведя\*\*, МОЗ, відділ моніторингу побічної дії ліків\*\*\***

**Ключові слова:** побічні ефекти; опіоїдні анальгетики; неопіоїдні анальгетики; нестероїдні протизапальні засоби

У теперішній час для полегшення болю широко використовуються препарати трьох фармакологічних груп: опіоїдні анальгетики, неопіоїдні анальгетики і нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), які зменшують або повністю усувають помірний та сильний біль, одночасно надаючи різні за ступенем вираженості та характером перебігу побічні реакції. Оскільки фармакокоректори болю є високоактивними ксенобіотиками та широко вживаними ліками, існує реальна небезпека їх передозування. Комбінування і тривале застосування анальгетиків з препаратами інших груп (глюкокортикостероїдами, засобами, що пригнічують ЦНС, іншими анальгетиками) підвищує ризик розвитку побічних ефектів, а також передозування даних препаратів. Тому основним завданням лікарів та провізорів є дотримання принципів раціонального прийому ліків, а також моніторинг їх побічних ефектів і попередження передозування.

#### **ФАКТОРЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ФАРМАКОКОРРЕКТОРОВ БОЛИ**

**С.М.Дрогозов, В.Д.Лук'янчук\*, Б.С.Шейман\*\*, Е.В.Матвеева\*\*\*, А.В.Кононенко**

**Национальный фармацевтический университет, Луганский государственный медицинский университет\*, Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведя\*\*, МЗ, отдел мониторинга побочного действия лекарств\*\*\***

**Ключевые слова:** побочные эффекты; опиоидные анальгетики; неопиоидные анальгетики; нестероидные противовоспалительные средства

В настоящее время для облегчения боли широко используются препараты трех фармакологических групп: опиоидные анальгетики, неопиоидные анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые уменьшая или полностью устраняя умеренную и сильную боль, одновременно оказывают разные по степени выраженности и характеру течения побочные реакции. Поскольку фармакокорректоры боли являются высокоактивными ксенобиотиками и широко применяемыми лекарствами, существует реальная опасность их передозировки. Комбинирование и длительное применение анальгетиков с препаратами других групп (глюкокортикостероидами, средствами, угнетающими ЦНС, другими анальгетиками) повышает риск развития побочных эффектов в результате передозировки данных препарата. Поэтому основным заданием врачей и провизоров является соблюдение принципов рационального приема лекарств, а также мониторинг их побочных эффектов и предупреждение передозировки.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-69.  
E-mail: Emilia41618@yandex.ua.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 26.10.2012 р.

# Доклінічні дослідження



УДК 615.276:547.583.5:547.459.5

## СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАМОНІЄВИХ СОЛЕЙ 3-ОКСАМОЇЛЗАМІЩЕНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

**М.В.Зупанець, С.М.Дроговоз, С.Г.Ісаєв, М.М.Сулейман**

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова:* артрит; глюкозамін; N-фенілантранілова кислота; синтез; фармакологічна активність

**SYNTHESIS AND THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF D-(+)-GLUCOSYL AMMONIUM SALTS OF 3-OXAMOIL SUBSTITUTED N-PHENYLANTHRANILIC ACID**

**M.V.Zupanets, S.M.Drogovoz, S.G.Isaev, M.M.Suleiman**

**National University of Pharmacy**

*Key words:* arthritis; glucosamine; N-phenylanthranilic acid; synthesis; pharmacological activity

*The synthesis of new D-(+)-glucosyl ammonium salts of 3-oxamoi substituted N-phenylanthranilic acids has been carried out; their composition and purity have been confirmed by such modern physicochemical methods as elemental, IR and PMR spectral, chromatographic analysis and qualitative reactions. Using the models of Carrageenan-Induced Edema and "hot plates" it has been experimentally found that the substances synthesized reveal the anti-inflammatory and analgesic activity in equimolecular doses in relation to sodium diclofenac. A number of regularities of the "structure – activity" relationship has been determined. The research indicates the perspectiveness of the search of biologically active substances with the anti-inflammatory and analgesic action in the range of D-(+)-glucosyl ammonium salts of 3-oxamoi substituted N-phenylanthranilic acids. The phenomenon of pharmacodynamic synergism revealed by interpotentiation of the pharmacological effects of glucosamine and N-phenylanthranilic acid is also observed.*

З року в рік зростає кількість звернень до лікарів з приводу захворювань, зумовлених запаленням суглобів. Згідно із статистикою артрит зменшує тривалість життя приблизно на 10 років [3]. Основою традиційної протизапальної терапії є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які тимчасово знижують інтенсивність симптомів захворювання – запалення, болю, обмеження рухливості [9]. Але всі сучасні НПЗП мають ряд побічних ефектів, які зустрічаються майже у 25% випадків застосування, у 5% з яких вони становлять загрозу життю [4]. Все це обмежує їх використання, тому пошук нових ефективних протизапальних речовин, у яких би була відсутня побічна дія при збереженні потужного протизапального ефекту, залишається актуальною проблемою сучасної фармакології.

В останні 30 років арсенал цієї групи значно поповнився

похідними солей глюкозаміну (ГА). Так, у роботах проф. І.А.Зупанця, проф. С.М.Дроговоз, проф. Л.В.Яковлевої, проф. С.Г.Ісаєва, доц. В.О.Тулякова доведено, що ГА крім хондропротекторної чинить помітну протизапальну, мембраностабілізуючу, антиоксидантну, анагетичну дію [3, 6, 7, 8]. Минуло більше 40 років, як були встановлені протизапальні властивості похідних фенілантранілових кислот, але за останні 10 років стали відомі можливості їх потенціювання за допомогою ГА [5].

Метою даного дослідження були синтез та фармакологічне вивчення D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот як перспективних НПЗП.

### Матеріали та методи

Досліджувані субстанції синтезовані на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету професо-

ром С.Г.Ісаєвим та іншими вченими.

Синтез похідних D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот (I-IX) проводили шляхом взаємодії 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот з основою D-глюкозаміну, отриманих у результаті дії на гідрохлорид D-глюкозаміну еквімолекулярної кількості металічного натрію в розчині метанолу [1]. Кристалізація солей (I-IX) проходила на холоді протягом 8-12 годин. Будову речовин підтверджено даними елементного аналізу, методом ІЧ-спектроскопії, індивідуальність – методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту. Катіонно-аніонний характер солей (I-IX) підтверджено наявністю в ІЧ-спектрах смуг поглинання в межах  $1632-1615\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{COO}^-}^{\text{as}}$ ),  $1440-1428\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{COO}^-}^{\text{s}}$ ), та  $2930-2918\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NH}_3}^+$ ).

Було синтезовано та вивчено протизапальну активність 9 сполук D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3-оксамоїлзаміщених

Таблиця 1

**Протизапальна активність D-(+)-глюкозиламонієвих солей  
3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот**

Сполуки	R	R'	Доза, мг/кг	Протизапальна активність, %
I	2'-CH	CH <sub>3</sub>	10,00	40,50
II	3'-CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	10,00	44,60
III	4'-CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -i	10,00	39,10
IV	H	H	11,95*	33,73
V	4'-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	12,73*	0
VI	3',4'-CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -n	14,77*	28,11
VII	4'-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	13,48*	-10,84
VIII	2'-Cl	CH <sub>3</sub>	13,25*	1,81
IX	4'-Cl	CH <sub>3</sub>	13,25*	22,89
Натрію диклофенак			8,00	50,0
Мефенамінова кислота			100,00**	30,0**

Примітки:

1) \* – речовини, еквімолекулярні диклофенаку натрію 8 мг/кг;

2) \*\* – дані літератури [1].

N-фенілантранілових кислот (рис.). У досліді використано 66 білих нелінійних мишей вагою 18-22 г, які були розподілені на 9 дослідних, одну контрольну групу та одну групу з препаратом порівняння. Препаратом порівняння був обраний брендовий препарат «золотого» стандарту протизапальної терапії диклофенак натрію (ВОЛЬТАРЕН, «Novartis Pharma S.A.S.», табл. по 25 мг). Піддослідних тварин утримували у віварії Національного фармацевтичного університету згідно зі стандартними санітарними нормами на необхідному харчовому раціоні.

Дослідження проводили відповідно до рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України на моделі «ка-

рагенінового набряку», яку можна вважати класичною скринінговою моделлю для відтворення гострого асептичного запалення з метою пошуку інгібіторів циклооксигенази [2].

Дослідні речовини розчиняли в дистильованій воді та вводили внутрішньошлунково в еквімолекулярній дозі по відношенню до натрію диклофенаку у дозі 8 мг/кг (ЕД<sub>50</sub>). Кожну речовину досліджували на 6 тваринах, які мали приблизно однакову масу тіла ±1,0 г. Через 1 годину після введення досліджуваної речовини викликали асептично-ексудативне запалення шляхом субплантарного введення у праву задню лапу 0,05 мл 1% розчину карагеніну [2, 3]. З цією метою було використано

α-карагенін виробництва «Fluka» (Швейцарія). Через 3 години після цього тварин виводили з досліді шляхом декапітації під ефірним наркозом та проводили ампутацію задніх кінцівок на рівні тазостегнового суглоба. Протизапальну активність оцінювали у відсотках за ступенем зменшення набряку лапи у тварин, які отримували дослідні речовини, в порівнянні з тваринами групи контрольної патології та розраховували за формулою:

$$A = \frac{\Delta M_k - \Delta M_d}{\Delta M_k} \times 100\%,$$

де: A – активність (%);

ΔM<sub>k</sub> – маса набряку у групі контрольної патології (мг);

ΔM<sub>d</sub> – маса набряку у дослідній групі (мг).

Аналітичну активність вивчали на найбільш перспективних речовинах групи за протизапальною активністю (I-IV). Для цього було використано 36 білих нелінійних щурів масою 180-200 г, які були розподілені на 4 дослідних групи, одну контрольну групу та одну групу з препаратом порівняння (ВОЛЬТАРЕН, «Novartis Pharma S.A.S.», табл. по 25 мг). Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково в дозі, еквімолекулярній по відношенню до натрію диклофенаку (8 мг/кг). Показником анальгетичного ефекту був час (с), протягом якого тварина отримувала тепловий опік шкіри хвоста при температурі 100°C. Зазначений час фіксували автоматично [5].

Результати досліді обробляли методом математичної статистики з використанням t-критерію Стюдента, та значущими вважали результати P≤0,05 [5].

### Результати та їх обговорення

Результати серій досліджень з вивчення протизапальної та анальгетичної активності на основі D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3-оксамоїлзаміщених N-

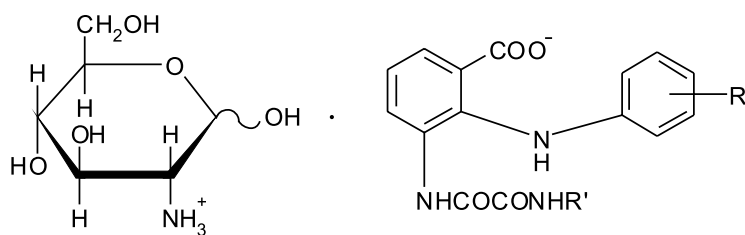


Рис. Хімічна структура D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот

Таблиця 2

**Аналгетична активність D-(+)-глюкозиламонієвих солей  
3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот**

Сполуки	Аналгетична активність	
	доза, мг/кг	%
I	10	55,40
II	10	42,30
III	10	50,10
IV	11,95*	19,80
Натрію диклофенак	8,00	73,50

Примітка. \* – речовини, еквімолекулярні натрію диклофенаку 8 мг/кг

фенілантранілових кислот наведені в табл. 1 та 2.

Аналіз результатів вивчення протизапальної активності дозволив виявити сполуки, які проявляють високу антиексудативну активність. Так, D-(+)-глюкозиламонієві солі 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот під шифром I, II та III виявляють виражену здатність до зменшення набряку кінцівок у дослідних тварин на рівні 40,5%, 44,6%, 39,10%, не перевищуючи аналогічну дію натрію диклофенаку, але перевищуючи мефенамінову кислоту в середньому на 10-15%. Слід відзначити, що введення в структуру N-фенілантранілових кислот ГА сприяє підвищенню протизапальної дії, що узгоджується з попередніми дослідженнями, які вказують про потенціюючий вплив ГА на протизапальні властивості НПЗП (ібупрофен), що дозволяє знизити середню

ефективну дозу останніх у середньому майже у 2 рази зі збереженням високого рівня протизапальної активності (І.А.Зупанець і співав., 2008). На рівні мефенамінової кислоти протизапальну активність проявили солі IV та VI. Висока дія D-(+)-глюкозиламонієвих солей (I-III) характерна у дозі 10 мг/кг, але при введенні замісника хлору (Cl<sup>-</sup>) або метилу (CH<sub>3</sub>) у фрагмент щавлевої кислоти в четвертому положенні структури 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот (IX) спостерігається значне зменшення антиексудативної активності або повна її втрата (V, VII, VIII).

При подальшому вивченні D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот ми спостерігаємо високий рівень аналгетичної активності, результати якої наведені в табл. 2. Найбільшу аналгетичну активність на

рівні 55,40%, 42,30% та 50,10% проявили речовини I, II та III. У речовини IV спостерігається слабка аналгетична активність на рівні 19,8%, що обумовлено природою замісника гідрогену в структурі N-фенілантранілової кислоти (R=H; R'=H).

#### ВИСНОВКИ

1. D-(+)-глюкозиламонієві солі 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот виявляють протизапальну та аналгетичну активність і є перспективною групою для подальшого пошуку безпечних речовин з протизапальною активністю шляхом їх більш детального вивчення та модифікації.

2. Найбільш активними сполуками є речовини I, II, III та IV, які проявили протизапальну активність, відповідно на 40,5%, 44,6%, 39,10%, 33,73% та аналгетичну активність на 55,40%, 42,30%, 50,10% та 19,80%, відповідно.

3. Введення в структуру N-фенілантранілових кислот фрагменту щавлевої кислоти та глюкозаміну сприяє посиленню протизапального та аналгетичного ефекту.

4. В антиексудативній і аналгетичній дії D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот спостерігається феномен фармакодинамічного синергізму, що проявлявся взаємопотенціюванням фармакологічних ефектів ГА та N-фенілантранілової кислоти.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Брзицький О.А. Синтез, фізико-хімічні властивості, реакційна здатність та біологічна активність нітробензойної та аміно- і нітро-N-фенілантранілових кислот: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Х., 2005. – 20 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. О.В.Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
3. Зупанець І.А., Попов С.Б., Отрішко І.А. // Клінічна фармація. – 2002. – Т. 6, №2. – С. 48-50.
4. Зупанець І.А., Шебеко С.К. // Здоров'я України. – 2008. – №21/1. – С. 70-71.
5. Ісаєв С.Г., Чикіна О.Л., Жегунова Г.П. // Мед. хімія. – 2004. – Т. 6, №4. – С. 13-17.
6. Ісаєв С.Г. Синтез, реакційна здатність і біологічна здатність ортогалогенобензойних, ароматичних амінокислот та акридину: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. – Х., 2008. – 36 с.

7. Туляков В.О. Розробка протиартрозних препаратів з хондропротекторною, протизапальною та анальгетичною дією на основі аміноцукру глюкозаміну: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. – Х., 2008. – 36 с.
8. Keller L. // Adv. Nurse Pract. – 2003. – Vol. 11, №6. – P. 19-21.
9. Zhang W., Doherty M., Peat G. et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68, №13. – P. 141.

#### **СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАМОНІЄВИХ СОЛЕЙ 3-ОКСАМОЇЛЗАМІЩЕНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ**

**М.В.Зупанець, С.М.Дроговоз, С.Г.Ісаєв, М.М.Сулейман**

**Національний фармацевтичний університет**

**Ключові слова:** артрит; глюкозамін; N-фенілантранілова кислота; синтез; фармакологічна активність

Здійснено синтез нових D-(+)-глюкозиламмонієвих солей 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот, будова та чистота яких підтверджені сучасними фізико-хімічними методами: елементного, ІЧ-, ПМР-спектрального, хроматографічного аналізу та якісними реакціями. На моделях «карагенинового набряку» та «гарячих пластинок» експериментально встановлено, що синтезовані речовини в еквімолекулярних дозах по відношенню до натрію диклофенаку проявляють відповідно протизапальну та анальгетичну активність. Встановлено ряд закономірностей зв'язку «будова-активність». Дослідження свідчать про перспективність пошуку біологічно активних речовин з протизапальною та анальгетичною дією в ряду D-(+)-глюкозиламмонієвих солей 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот. Також спостерігається феномен фармакодинамічного синергізму, що проявляється взаємопотенціюванням фармакологічних ефектів глюкозаміну та N-фенілантранілової кислоти.

#### **СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ 3-ОКСАМОИЛЗАМЕЩЕННЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ**

**М.В.Зупанец, С.М.Дроговоз, С.Г.Исаев, М.М.Сулейман**

**Национальный фармацевтический университет**

**Ключевые слова:** артрит; глюкозамин; N-фенилантраниловая кислота; синтез; фармакологическая активность

Осуществлен синтез новых D-(+)-глюкозиламмониевых солей 3-оксамоилзамещенных N-фенилантраниловых кислот, строение и чистота которых подтверждены современными физико-химическими методами: элементного, ИК-, ПМР-спектрального, хроматографического анализа и качественными реакциями. На моделях «карагенинового отека» и «горячих пластинок» экспериментально установлено, что синтезированные вещества в эквимолекулярных дозах по отношению к натрия диклофенаку проявляют противовоспалительную и анальгезирующую активность. Установлен ряд закономерностей связи «строение-активность». Исследования свидетельствуют о перспективности поиска биологически активных веществ с противовоспалительным и анальгезирующим действием в ряду D-(+)-глюкозиламмониевых солей 3-оксамоилзамещенных N-фенилантраниловых кислот. Также наблюдается феномен фармакодинамического синергизма, который проявлялся взаимопотенцированием фармакологических эффектов глюкозамина и N-фенилантраниловой кислоты.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,

вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-69.

E-mail: maksym\_zupanets@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 30.01.2013 р.

УДК 615.015.23:615.21/26:577.175.14

## ВПЛИВ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 НА ГІСТОСТРУКТУРУ НИРОК ТА ПЕЧІНКИ ІНТАКТНИХ ЩУРІВ

**К.Г.Щокіна**

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова:* АРІЛ-1; гістоструктура нирок, печінки; нефротоксична дія; гепатотоксичність**THE EFFECT OF THE RECOMBINANT ANTAGONIST OF INTERLEUKIN-1 RECEPTORS ON THE HISTOSTRUCTURE OF THE KIDNEYS AND LIVER OF INTACT RATS****K.G.Shchokina***National University of Pharmacy**Key words:* ARIL-1; histostructure of the kidneys, liver; nephrotoxic action; hepatotoxicity

*The results of the study of the effect of the recombinant antagonist of interleukin-1 receptors (ARIL-1) on the histostructure of the kidneys and liver of intact rats are presented. It has been proven that ARIL-1 with the course administration has a negative effect on the kidneys and liver. This is confirmed by the results of morphological studies, which have revealed lymphocytic infiltration in the interstitium, local proliferation of the connective tissue and epithelial tubules in the kidney and lymphocytic infiltration of the liver parenchyma. Minor negative changes of the kidneys and the liver under the influence of aryl-1 are reversible. Thus, ARIL-1 does not show the nephro- and hepatotoxic properties under the dynamic control of the organs state. Temporary adverse changes of the renal and hepatic histostructure when using ARIL-1 may be explained by the protein nature of the drug exhibiting the irritative effect on the structure of the nephrons and hepatocytes, as well as by its immunotropic properties.*

**П**оширеність ускладнень фармакотерапії, які зустрічаються в 10-30% хворих, зростає внаслідок швидкого впровадження в клінічну практику не завжди обґрунтованого призначення ліків, а також поліпрагмазії, самолікування тощо [1, 5].

Побічна дія, перш за все, визначається особливостями хімічної структури речовин та їх органотропністю. Багато ліків тією або іншою мірою чинить гастро-, гепато- та нефротоксичну дію. Понад 500 препаратів спричиняють ураження печінки, стільки ж – нирок [2]. Гепатотоксичність часто зумовлена біотрансформацією в печінці [2, 5]. Більшість ліків виділяється з організму нирками, що може викликати порушення їх функції. Так, парацетамол, фенацетин, ацетилсаліцилова кислота та більшість НПЗЗ спричиняють тубуло-інтерстиціальне ураження нирок – аналгетичну нефропатію [1, 4, 7, 8]. Вже на доклінічному етапі досліджен-

ня лікарського препарату необхідно визначати його вплив на зазначені органи для оцінки можливості використання в пацієнтів із супутніми захворюваннями нирок та печінки.

Збільшується інтерес до антицитокінової терапії, в т. ч. до блокаторів інтерлейкінових рецепторів. Ці препарати, як-от анакінра, використовуються переважно як протизапальні засоби при ревматоїдному артриті [3, 13]. Потужні протизапальні властивості виявлені в рекомбінантному антагоністі рецепторів інтерлейкіну IL-1 (АРІЛ-1) [3]. З іншого боку, відома патогенетична роль активації механізмів, пов'язаних із IL-1, при хворобах нирок та печінки [9, 10]. Мета даної роботи – з'ясувати вплив АРІЛ-1 на гістоструктуру нирок та печінки в інтактних щурів. АРІЛ-1 отримано в Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП.

### Матеріали та методи

Дослідження проведено на білих щурах самцях масою 170-

200 г. АРІЛ-1 вводили протягом 3 діб один раз на добу в дозі 3 мг/кг підшкірно. У першій серії дослідів на четверту добу, в інших серіях дослідів – через 2 тижні після введення АРІЛ-1 тварин декапітували, вилучали нирки та печінку, визначали їх масові коефіцієнти та проводили морфологічні дослідження. Гістоструктуру нирок та печінки вивчали методами світлової мікроскопії при консультації к. біол. н., доцента кафедри гістології та ембріології ХНМУ Деевої Т.В. Органи фіксували 10% розчином нейтрального формаліну, заливали в парафін. Мікротомні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином. Використовували мікроскоп «Біам Р-12».

### Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень наведені в таблиці та на рис. 1-8. Масовий коефіцієнт нирок під впливом АРІЛ-1 достовірно збільшився в 1,3 рази, а печінки не зазнав вірогідних змін. Через 2 тижні після скасування АРІЛ-1 масові коефіці-

енти нирок і печінки не відрізнялись від інтактного контролю (табл.).

Мікроскопія нирок показала, що в інтактних тварин збережені всі структурні елементи: нефрони, судинні та стромальні компоненти. Визначається чіткий розподіл на кору та мозкову речовину. В корі ниркові клубочки помірно варіабельні за розмірами, капілярна сітка в них має ажурний рисунок. Клітини в мезангії наявні в помірній кількості, сечовий простір добре виражений. Стан проксимальних і дистальних відділів канальців нефронів також відповідає нормі, епітеліоцити кінцевих відділів збиральних трубок не змінені. Ступінь розпушення апікальних відділів нефроцитів незначний, циліндри в просвітах канальців практично не визначаються. Проміжна тканина містить помірну кількість клітин. Стан внутрішньо-органичних судин не порушений (рис. 1).

Після введення АРІЛ-1 клубочковий апарат не пошкоджений. Повнокровність капілярів, клітинна насиченість мезангіального простору та вираженість сечового простору в клубочках тварин не відрізняється від інтактних, як і щільність розташування самих клубочків у корковій речовині. Але виявлено порушення морфоструктури, переважно в інтерстиції. В першу чергу, слід відзначити

**Вплив рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 на масові коефіцієнти нирок та печінки (%) в інтактних щурів (n=7),  $M \pm m$**

Орган	Одразу після введення АРІЛ-1		Через 2 тижні після введення АРІЛ-1	
	інтактний контроль	АРІЛ-1	інтактний контроль	АРІЛ-1
Нирки	0,55±0,04	0,71±0,04*	0,68±0,04	0,60±0,03
Печінка	4,04±0,23	4,41±0,46	2,53±0,08	2,56±0,06

Примітка. \* – статистично значущі відмінності від групи інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ).

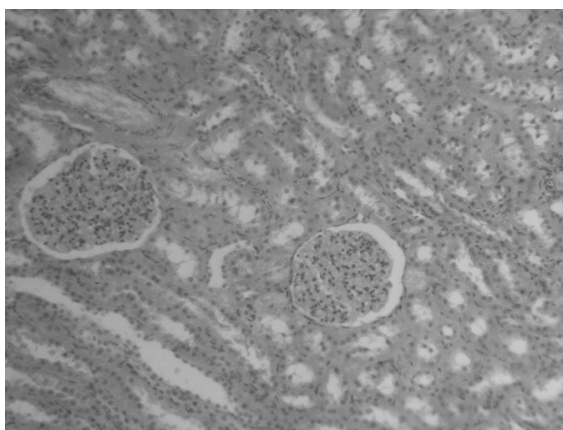


Рис. 1. Ділянка коркової речовини нирки інтактного щура. Нормальна структура клубочків та канальців. Гематоксилін та еозин  $\times 200$

клітинну інфільтрацію капсули органу, в результаті чого вона потовщується, а інфільтрат (переважно нейтрофіли) проникає всередину нирки (рис. 2а). Проміжна тканина миски інфільтрована лімфоцитами зі значною кількістю плазматичних клітин (рис. 2б). В корковій речовині тканина паренхіми міс-

цями замінена осередковими розростаннями сполучної тканини (рис. 3). Отже, дані мікроскопії відповідають збільшенню масового коефіцієнта нирок. Реакція органу на введення АРІЛ-1 виявляється у вигляді осередкової проліферації сполучної тканини та канальцевого епітелію.

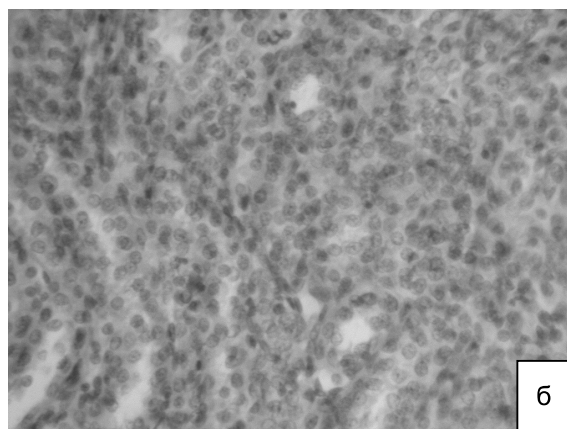
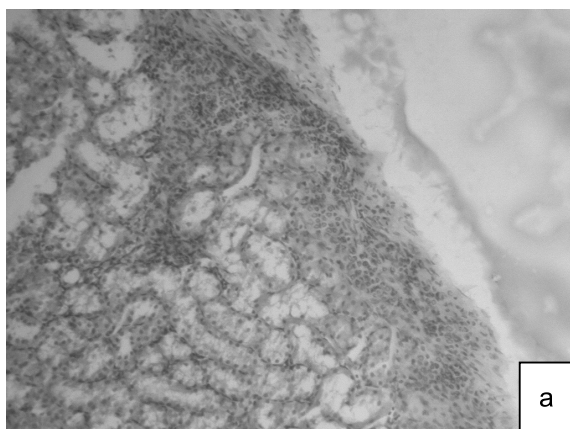


Рис. 2. Ділянка нирки щура після трикратного введення АРІЛ-1. Лейкоцитарна інфільтрація капсули (а),  $\times 150$ ; інфільтрація проміжної тканини миски лімфоцитами (б),  $\times 400$ . Гематоксилін та еозин

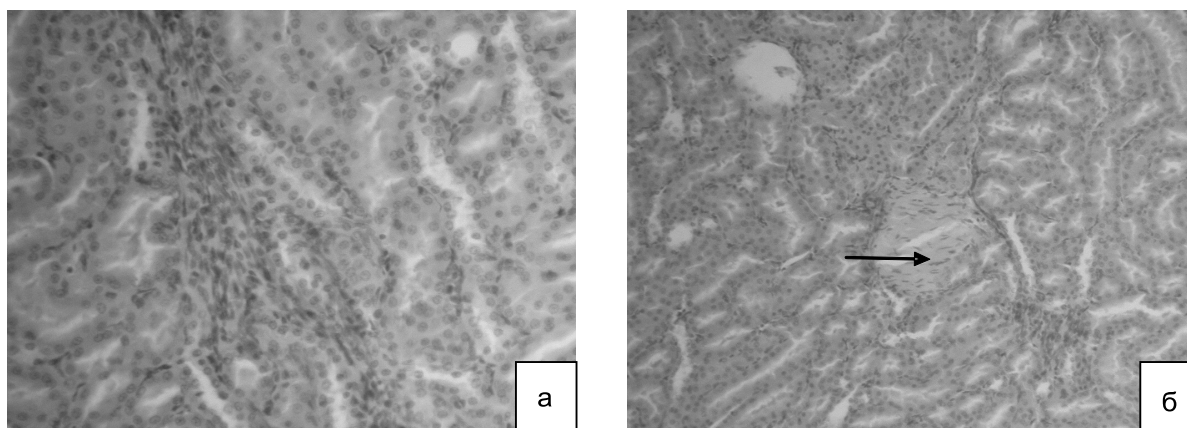


Рис. 3. Ділянка нирки щура після введення АРІЛ-1. Осередкове розростання сполучної тканини (а), заміщення паренхіми сполучною тканиною (стрілка) (б). Гематоксилін та еозин  $\times 200$

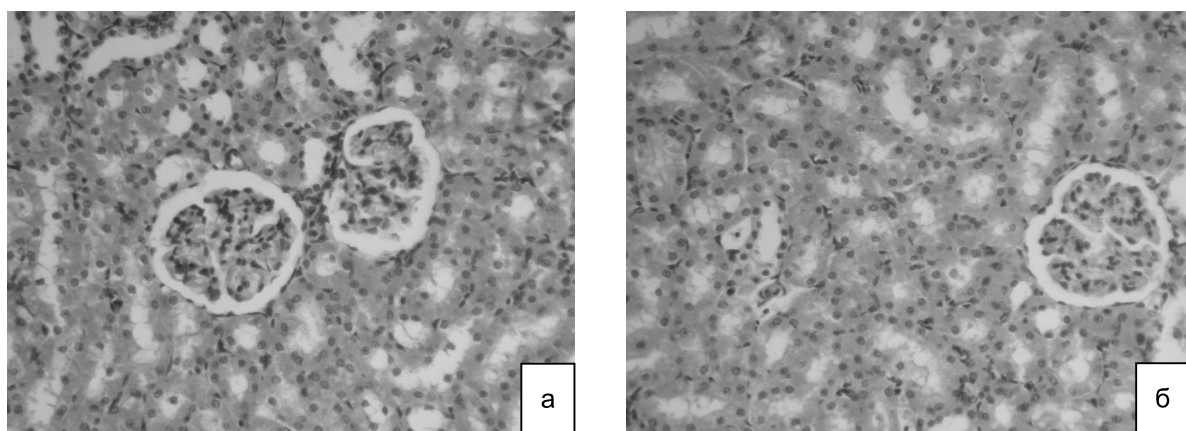


Рис. 4. Нирка щура: а – інтактного, б – якому вводили АРІЛ-1. Ниркові тільця не змінені, система канальців відповідає нормі. Гематоксилін-еозин  $\times 200$

При мікроскопічному дослідженні як в інтактних щурів, так і після курсу АРІЛ-1 у корковій речовині наявні численні ниркові тільця, розташовані зі звичайною щільністю. Розмір основної маси ниркових тілець помірний. Обидва листки капсули клубочків не змінені. Рисунок капі-

лярних петель у клубочках достатньо виразний, вміст ядер достатній, еритроцити розташовані центрально. Просвіт капсули вільний, невеликий. Дистальні та проксимальні частини канальців звичайні за розміром і формою.

Нефротелій не змінено, ядра чіткі. Просвіт канальців добре видний, відповідає нормі. У частині канальців помірно розпушені апікальні відділи нефротелію. У мозковому шарі гістоструктура збірних трубочок та прямих канальців не змінена. Стан внутрішньоорганних кровоносних судин та стром без особливостей (рис. 4).

У тварин з групи інтактного контролю рисунок тканини печінки звичайний, міжчасткові сполучнотканинні прошарки не виражені, тому межі часток змазані, радіальна направленість печінкових балочок збережена. Зони портальних трактів не розширені, жовчні протоки визначаються слабко. Гепатоцити рівномірно забарвлені, містять чітко визначені 1-2 ядра, частина ядер з невеликою гіперхромією, ядерць переважно 1-2

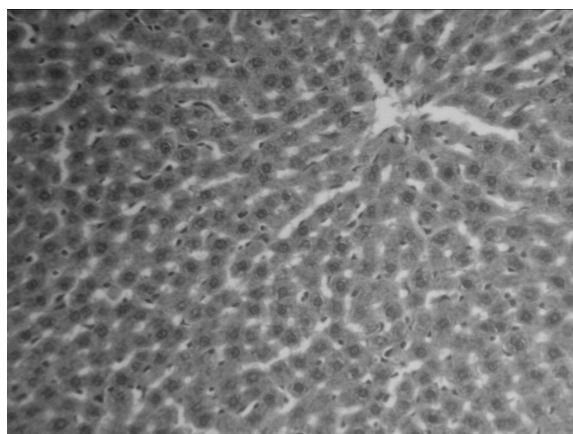


Рис. 5. Ділянка печінки інтактного щура. Рисунок печінкової паренхіми незмінний. Гематоксилін та еозин  $\times 200$

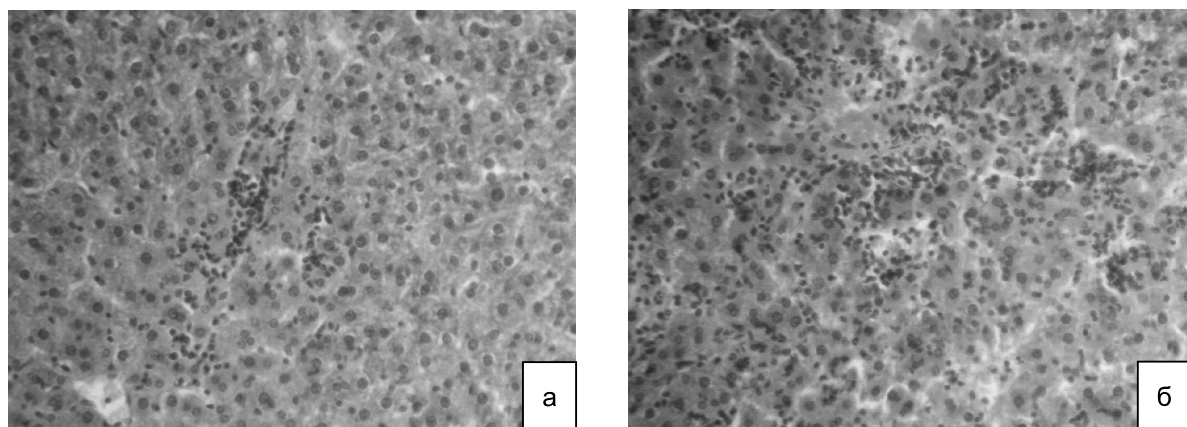


Рис. 6. Ділянка печінки щура безпосередньо після курсового введення АРІЛ-1. Вогнищева інфільтрація паренхіми лімфоцитами (а), зливний характер інфільтратів, дрібні некрози (б). Гематоксилін та еозин  $\times 250$

на ядро. Вираженість анізону-клеозу незначна, двоядерних клітин небагато, локалізовані вони переважно перипортально. Мікроциркуляторних порушень не виявлено (рис. 5).

Після триразового введення АРІЛ-1 у щурів у печінці були зафіксовані певні зміни. В печінці балочне розташування гепатоцитів не порушене, портальні тракти спокійні. Однак у паренхімі спостерігається морфологічна картина, характерна для реактивного гепатиту: дрібні вогнищеві та зливні інфільтрати, які складаються переважно з локалізованих елементів, внутрішньочасткові некрози невеликих груп гепатоцитів із накопиченням лімфоцитів і макрофагів (рис. 6). Іноді клітинні інфільтрати струменями розливаються від центру до периферії частки, не торкаючись гепатоцитів.

У відносно збережених ділянках виявляються морфологічні маркери регенерації: гепатоцити, що мітотично діляться (це зовсім не характерно для печінки в нормі), і виражений анізону-клеоз (рис. 7а). В одиничних випадках тинкторіальні властивості гепатоцитів були порушені, в цитоплазмі визначаються оптичні порожнечі, характерні для жирової дистрофії (рис. 7б). Дистрофія носить переважно дрібнокрапельний характер, хоча іноді видна лише одна крупна вакуоль, яка відштовхує ядро на периферію клітини.

Як показала оглядова мікроскопія, печінка щурів, яким вводили АРІЛ-1, через 2 тижні після скасування останнього нічим не відрізнялася від печінки інтактних тварин і мала типову для даного виду тварин морфологічну будову.

Сполучнотканинні прошарки між печінковими часточками невиразні. Межа їх визначена тріадами. Зони тріад вузькі. Часточки створені системою печінкових балочок, кожна з яких складалася з одного ряду гепатоцитів. Самі балочки розташовані достатньо регулярними радіальними тяжами. Найбільш виражено радіальний напрям балочок центролобулярно. Гепатоцити мали характерну полігональну форму, межа їх достатньо чітка. Ядра правильної круглястої форми, розташовані у центрі клітин, звичайного розміру. Коливання розміру ядер (анізону-клеоз) виражено помірно. Переважна більшість ядер містила одне достатньо велике ядерце. Доволі часто зустрічалися двоядерні гепатоцити. Цитоплазма рівномірно пофарбована, у перинуклеарній зоні

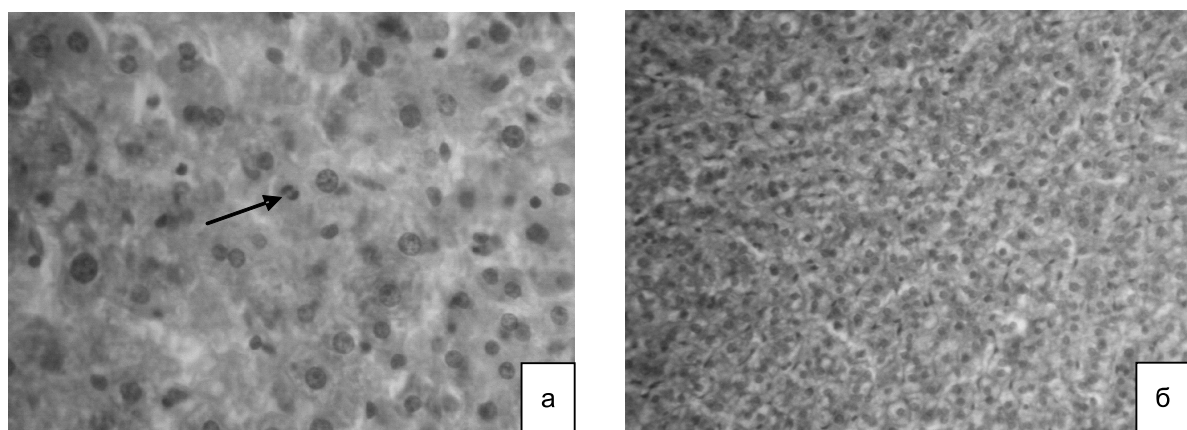


Рис. 7. Ділянка печінки щура безпосередньо після курсового застосування АРІЛ-1. Мітоз гепатоциту (стрілка), виражений анізону-клеоз (а)  $\times 400$ , жирова інфільтрація гепатоцитів (б)  $\times 250$ . Гематоксилін та еозин

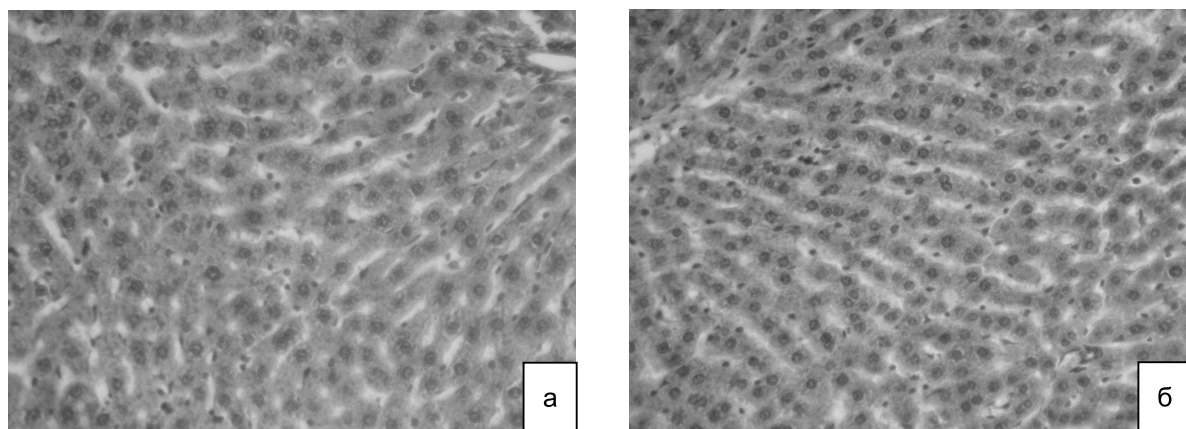


Рис. 8. Печінка щура: а – інтактного, б – якому вводили АРІЛ-1 (через 2 тижні після скасування). Нормальний радіальний напрямок печінкових балочок, гепатоцити та синусоїдальні гемокапіляри не змінені. Гематоксилін-еозин  $\times 200$

видні невеликі скупчення дрібнозернистого базофільного матеріалу. Синусоїдальні гемокапіляри помірно коливалися за поширенням просвіту, як правило, не містили крові. Синусоїдальні клітини звичайні (рис. 8).

#### ВИСНОВКИ

АРІЛ-1 при курсовому введенні виявляє певний негативний вплив на нирки та печінку. Це підтверджується резуль-

татами морфологічних досліджень, які виявили лімфоцитарну інфільтрацію в інтерстиції, локальну проліферацію сполучної тканини та епітелію каналців у нирках та лімфоцитарну інфільтрацію паренхіми печінки. Однак незначні негативні зміни стану нирок та печінки під дією АРІЛ-1 є оборотними після скасування препарату. Отже, АРІЛ-1 не виявляє нефро- та

гепатотоксичних властивостей у відстроченому після введення терміну спостереження. Тимчасові негативні зміни гістоструктури нирок та печінки при застосуванні АРІЛ-1, імовірно, можна пояснити білковою природою препарату, який виявляє подразнювальну дію на структуру нефронів та гепатоцитів, а також його імунотропними властивостями [6, 9, 11, 12].

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Быков А. // *Московские аптеки*. – 2004. – №9 (142). – С. 4.
2. Дроговоз С.М., Гудзенко А.П., Бутко Я.А., Дроговоз В.В. Побочное действие лекарств. – Х.: «СИМ», 2010. – 480 с.
3. Коваленко Є.М. Фармакологічне вивчення протизапальної активності антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1): Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Х., 2009. – 19 с.
4. Мамчур В., Подплетняя Е., Макаренко О. и др. // *Вісник фармакол. та фармації*. – 2005. – №4. – С. 3-17.
5. Петров В. // *Фармац. вестник*. – 2008. – №28. – С. 21-26.
6. Старченко А.А. Общая характеристика иммуотропных препаратов: Справочник по иммуно-терапии (для практического врача). – С.Пб.: Изд-во «Диалог», 2002. – С. 100-151.
7. Штрыголь С.Ю. // *Провизор*. – 2005. – №2. – С. 37-42.
8. Adhiyaman V., Asghar M., Oke A. et al. // *J. R. Soc. Med.* – 2001. – Vol. 94 (10). – P. 512-514.
9. Carrero J., Park S., Axelsson J. et al. // *Semin. Dialys.* – 2009. – №22 (4). – P. 381-386.
10. Luis-Ortega M., Alessia Fornoni // *Int. J. of Interferon, Cytokine and Mediator Res.* – 2010. – №2. – P. 49-62.
11. Nangaku M. // *Int. Med.* – 2004. – Vol. 43. – P. 9-17.
12. Segerer S., Schlondorff D. // *Semin. Nephrol.* – 2007. – №27. – P. 260-274.
13. Woo P. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – №67. – P. 281-282.

**ВПЛИВ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 НА ГІСТОСТРУКТУРУ НИРОК ТА ПЕЧІНКИ ІНТАКТНИХ ЩУРІВ****К.Г.Щокіна****Національний фармацевтичний університет***Ключові слова: АРІЛ-1; гістоструктура нирок, печінки; нефротоксична дія; гепатотоксичність*

*Наведені результати дослідження впливу АРІЛ-1 на масові коефіцієнти та гістоструктуру нирок та печінки в інтактних щурів. Доведено, що АРІЛ-1 при курсовому введенні чинить певний негативний вплив на нирки та печінку. Це підтверджується результатами морфологічних досліджень, які виявили лімфоцитарну інфільтрацію в інтерстиції, локальну проліферацію сполучної тканини та епітелію канальців у нирках та лімфоцитарну інфільтрацію паренхіми печінки. Незначні негативні зміни стану нирок та печінки під дією АРІЛ-1 є оборотними. Отже, АРІЛ-1 не виявляє нефро- та гепатотоксичних властивостей при динамічному контролі стану органів. Тимчасові негативні зміни гістоструктури нирок та печінки при застосуванні АРІЛ-1, імовірно, можна пояснити білковою природою препарату, який виявляє подразнювальну дію на структури нефронів та гепатоцитів, а також його імунотропними властивостями.*

**ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 НА ГИСТОСТРУКТУРУ ПОЧЕК И ПЕЧЕНИ ИНТАКТНЫХ КРЫС****Е.Г.Щекина****Национальный фармацевтический университет***Ключевые слова: АРИЛ-1; гистоструктура почек, печени; нефротоксическое действие; гепатотоксичность*

*Приведены результаты исследования влияния АРИЛ-1 на гистоструктуру почек и печени интактных крыс. Доказано, что АРИЛ-1 при курсовом введении оказывает определенное негативное влияние на почки и печень. Это подтверждается результатами морфологических исследований, которые выявили лимфоцитарную инфильтрацию в интерстиции, локальную пролиферацию соединительной ткани и эпителия канальцев в почках и лимфоцитарную инфильтрацию паренхимы печени. Незначительные негативные изменения состояния почек и печени под действием АРИЛ-1 являются обратимыми. Таким образом, АРИЛ-1 не проявляет нефро- и гепатотоксических свойств при динамическом контроле состояния органов. Временные негативные изменения гистоструктуры почек и печени при использовании АРИЛ-1, вероятно, можно объяснить белковой природой препарата, проявляющего раздражающее действие на структуры нефронов и гепатоцитов, а также его иммунотропными свойствами.*

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-69.  
E-mail: asya@ukr.net.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 23.01.2013 р.

УДК 615.89; 616.24

## СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ ДІЇ ГОМЕОПАТИЧНИХ ГРАНУЛ НА ОСНОВІ СУРФАКТАНТУ ТВАРИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

**Л.В.Яковлева, С.А.Гращенко, А.В.Шереметьєва**

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: гомеопатичні гранули; сурфактант тваринного походження; антиексудативна активність*

**THE SCREENING RESEARCH OF THE ANTI-EXUDATIVE ACTION OF HOMEOPATHIC GRANULES BASED ON THE SURFACTANT OF THE ANIMAL ORIGIN**

**L.V.Yakovleva, S.A.Grashchenkova, A.V.Sheremeteva**

**National University of Pharmacy**

*Key words: homeopathic granules; surfactant of the animal origin; anti-exudative activity*

*When studying the acute pulmonary edema in rats induced by intraperitoneal administration of 6% ammonium chloride solution in the dose of 400 mg/kg the anti-exudative action of homeopathic granules with different dilutions of the surfactant of the animal origin (Sample-1 (dilution of the surfactant is C3) > Sample-2 (dilution of the surfactant is C6) > Sample-3 (dilution of the surfactant is C30)) has been revealed. It has been also found that the therapeutic effect of homeopathic granules resulted in 100% survival in the conventional animal group treated with Sample-3 and prevented the death of animals (75%) in Sample-1 and Sample-2 groups. According to the results of the morphological studies the use of homeopathic granules of Sample-1 and Sample-3 led to reliable decrease of the alveolar edema and venous hyperemia in the control group. The samples of homeopathic granules exceed the activity of the reference medicine indometacin (2 mg/kg) by all parameters, but Sample-3 containing the surfactant of the animal origin in C30 dilution is the most promising.*

Набряк легенів є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медичної науки. Про це свідчить той факт, що навіть у кращих клініках, оснащених сучасною апаратурою, смертність при розвитку набряку легенів дуже висока і становить в середньому 60% [7]. Набряк легенів може розвиватися при різноманітних за своєю природою захворюваннях. Виділяють декілька клінічних форм набряку легенів: кардіогенний і некардіогенний набряк легенів, гостре пошкодження легенів, гострий респіраторний дистрес-синдром дорослих, неврогенний набряк легенів. Гострий набряк легенів посідає особливе місце за швидкістю свого розвитку, тяжкістю порушень дихальної функції і труднощами лікування. Цим можна пояснити великий інтерес експериментаторів до вивчення механізмів розвитку цього стану і постійний пошук нових, патогенетично обґрунтованих методів лікування [9-11, 13].

Метою наших досліджень стало вивчення фармакологічної дії нових гомеопатичних гранул, який дозволить виявити антиексудативну активність представлених зразків на моделі експериментального набряку легенів у щурів.

### Матеріали та методи

Об'єктами дослідження стали гомеопатичні гранули (ГГ), до складу яких увійшов сурфактант тваринного походження в різних розведеннях, умовно позначені тест-зразок-1 (ТЗ-1), що містить розведення С3, тест-зразок-2 (ТЗ-2), що містить розведення С6, тест-зразок-3 (ТЗ-3), що містить розведення С30, які розроблені співробітниками кафедри АТЛ НФаУ під керівництвом Тихонової С.О.

Антиексудативну активність (АА) об'єктів ТЗ-1, ТЗ-2, ТЗ-3 вивчали на моделі порушення проникності гематоплеврального бар'єру у щурів, викликаного внутрішньоочеревинним (вн/ч)

введенням 6% розчину хлористого амонію у дозі 400 мг/кг маси тварини [1]. Провідним компонентом токсичної дії хлористого амонію є порушення вентиляційних функцій легенів і патологічне збільшення об'єму міжсудинної рідини в легенях, що призводить до розвитку альвеолярного набряку легенів та збільшення масового коефіцієнта легенів (МКЛ).

З метою усунення впливу коливань гормонального фону дослідження проводили на білих безпородних щурах самцях масою 170-190 г. Тварини були розподілені на 6 груп по 8 у кожній. Перша група – інтактний контроль (ІК). Друга група – тварини позитивного контролю (ПК), які піддавалися тільки дії токсиканта. Тварини третьої, четвертої та п'ятої груп отримували ГГ сублінгвально ТЗ-1, ТЗ-2, ТЗ-3 відповідно. Тваринам шостої групи вводили внутрішньошлунково засіб порівняння – таблетки індометацину у дозі 2 мг/кг (виробник SOPHARMA, Болгарія) [8]. Гомеопатичні гранули ТЗ-1, ТЗ-2, ТЗ-3 вводили по 1 крупці три рази: за 1 годи-

Таблиця 1

**Антиексудативна активність досліджуваних тест-зразків на моделі набряку легенів**

Експериментальні групи	n	МКЛ, $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	Антиексудативна активність, %	Загибель/загальна кількість тварин у групі <sup>#</sup>
Інтактний контроль	8	0,65±0,03	-	0/8
Позитивний контроль	8	1,20±0,08 <sup>1</sup>	-	6/8 <sup>1</sup>
ТЗ-1	8	0,69±0,02 <sup>2</sup>	93	2/8
ТЗ-2	8	0,71±0,05 <sup>2</sup>	89	2/8
ТЗ-3	8	0,80±0,06 <sup>2</sup>	73	0/8 <sup>2</sup>
Індометацин, 2 мг/кг	8	0,85±0,09 <sup>2</sup>	64	4/8 <sup>1</sup>

Примітки:

1) Метод Крускала-Уоліса та критерій Манна-Уїтні, точний метод Фішера (\*);

2) <sup>1</sup> – відмінності достовірні щодо значень групи інтактного контролю,  $p < 0,05$ ;3) <sup>2</sup> – відмінності достовірні щодо значень позитивного контролю,  $p < 0,05$ .

ну до моделювання набряку, одночасно з ін'єкцією хлористим амонієм та через 1 годину після неї. Препарат порівняння вводили одноразово за 1 годину до моделювання набряку.

Ефективність лікарських засобів оцінювали за виживанням тварин, масовим коефіцієнтом набряку легенів, який розраховували за формулою:

$$MK = \frac{m}{M} \times 100,$$

де:  $m$  – маса органа, г; $M$  – маса тварини, г.

Антиексудативну активність розраховували за формулою:

$$AA = 100\% - \frac{100\% \times (MK_{L_0} - MK_{L_i})}{MK_{L_{нк}} - MK_{L_i}},$$

де:  $MKL_i$  – масовий коефіцієнт легенів тварин групи ІК;

$MKL_{нк}$  – масовий коефіцієнт легенів тварин групи ПК;

$MKL_0$  – масовий коефіцієнт легенів групи тварин, які отримували досліджуваний об'єкт (ТЗ).

Досліджена морфоструктура легенів щурів усіх дослідних груп. Через 2 години після введення хлористого амонію тварин, які вижили, знеживлювали методом дислокації шийних хребців та проводили розтин і огляд грудної порожнини. Весь тканинний матеріал фіксували у 10% розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, заливали у целоїдин-парафін. Зрізи фарбували

гематоксиліном та еозином [4]. Для зручності порівняння стану легеневої паренхіми тварин різних експериментальних груп на мікропрепаратах визначали умовний ступінь виразності деяких морфологічних ознак патологічних змін: альвеолярний набряк, венозний застій, альвеолярний рисунок. За основу прийняли напівкількісну візуальну оцінку потужності забарвлення мікроструктур при гістохімічних реакціях за методом Соколовського [6] за 4-бальною системою: ознака відсутня – 0 балів; слабо виражена – 1 бал; помірно виражена – 2 бали; виражена – 3 бали.

Для отримання статистичних висновків при порівнянні статистичних вибірок та математичних розрахунків застосовували стандартний пакет статистичних програм «Statistica 6.0» [3, 5].

Утримання тварин та всі маніпуляції з ними здійснювали згідно з санітарно-гігієнічними нормами та принципами Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин (Strasbourg, 1986) [9].

**Результати та їх обговорення**

Після внутрішньошлункового введення токсиканта у всіх тварин з групи ПК розвився набряк легенів. Спочатку спостерігали збудженість, неспокій, по-

ступове порушення дихання, розвивалася гіпоксія, ацидоз. Тварини переставали рухатися, агонію тварин супроводжували корчі. Загибель тварин наступала з 17 до 62 хвилини (середнє значення тривалості життя 45 хвилин). Асфіксію зафіксовано у всіх тварин, загибель відмічена у 6 з 8 тварин. При патологічному огляді тварин, які загинули, спостерігали збільшені легені червоно-бурого кольору, у місці розрізу відділяється пінистий рожевий ексудат. У однієї тварини спостерігали диспное та «раптову» загибель на 17-ій хвилині після ін'єкції токсиканта. Огляд тварин, які вижили через 2 години після введення хлористого амонію, яких піддавали знеживленню методом дислокації шийних хребців, показав, що легені тварин були наповнені ексудатом. МКЛ тварин групи ПК становив 1,20, що у 1,8 рази перевищує значення МКЛ групи ІК (табл. 1).

На тлі введення ТЗ-1 та ТЗ-2 лише у 2-х тварин з 8 у кожній групі стрімко розвивалися судоми, які закінчилися летально через 9, 14 хвилин та 30, 36 хвилин відповідно. В інших тварин набряк легенів відбувався зі значно меншою виразністю, ніж у тварин ПК. МКЛ у цих групах (0,69 та 0,71) не мав статистичних відмінностей стосовно групи ІК, що свідчить про спроможність досліджуваних тест-зраз-

Таблиця 2

**Напівкількісна оцінка стану легеневої  
тканини щурів, бали ( $X(X_{\min} \div X_{\max})$ )**

Експериментальні групи	Морфологічні ознаки		
	альвеолярний набряк	венозний застій	альвеолярний рисунок
Інтактний контроль	0 (0÷0)	0 (0÷0)	3 (3÷3)
Позитивний контроль	2,25 <sup>1</sup> (0÷3)	1,75 <sup>1</sup> (1÷2)	0,87 <sup>1</sup> (0÷3)
T3-1	0,13 <sup>2/3</sup> (0÷1)	0,38 <sup>2/3</sup> (0÷1)	2,88 <sup>2/3</sup> (2÷3)
T3-2	1,63 <sup>1/4</sup> (0÷3)	0,88 <sup>1/2</sup> (0÷2)	2,25 <sup>1/2/4</sup> (2÷3)
T3-3	0,13 <sup>2/3/5</sup> (0÷1)	0,75 <sup>1/2/3</sup> (0÷1)	2,25 <sup>1/2/4</sup> (1÷3)
Індометацин, 2 мг/кг	1,63 <sup>1/5</sup> (1÷3)	1,63 <sup>1/4</sup> (1÷3)	1,87 <sup>1</sup> (0÷3)

Примітки:

- 1) Метод Крускала-Уоліса та критерій Манна-Уїтні;
- 2) <sup>1</sup> – відмінності достовірні щодо значень групи інтактного контролю,  $p < 0,05$ ;
- 3) <sup>2</sup> – відмінності достовірні щодо значень групи позитивного контролю,  $p < 0,05$ ;
- 4) <sup>3</sup> – відмінності достовірні щодо значень групи препарату порівняння,  $p < 0,05$ ;
- 5) <sup>4</sup> – відмінності достовірні щодо значень T3-1,  $p < 0,05$ ;
- 6) <sup>5</sup> – відмінності достовірні щодо значень T3-2,  $p < 0,05$ .

ків попереджати набряк легенів. Антиексудативна активність гомеопатичних гранул T3-1 та T3-2 за пригнічення розвитку набряку легенів становила 93% та 89% відповідно.

Як свідчать дані результатів дослідження, T3-3 сприяв не тільки повному виживанню тварин (табл. 1), але й повністю нівелював клінічні ознаки інтоксикації. Набряк легенів відбувався в слабкій формі. Значення МКЛ (0,80) статистично не відрізнялось від значень групи ІК. Антиексудативна активність T3-3 становила 73%.

У групі тварин, які отримували препарат порівняння, після введення хлористого амонію 4 тварини з 8 загинули (середня тривалість життя – 45 хвилин). Клінічні прояви інтоксикації відбувалися за меншими ознаками, ніж у групі ПК. Леге-

ні загиблх тварин були збільшені та кровонаповнені. Огляд тварин, які вижили, також вказував на набрякові процеси в легенях (наявність ексудату). Виразність набрякових процесів статистично відрізнялась від значень групи ПК – МКЛ становив 0,85, антиексудативна активність – 64%.

Отримані результати вказують на те, що за активністю гомеопатичні засоби T3-1, T3-2 та T3-3 переважають препарат порівняння індометацин. Позитивний вплив цих зразків на перебіг експериментального набряку легенів можна пояснити їх здатністю нормалізувати поверхневий натяг сурфактанту легених альвеол, у результаті чого зменшується виразність набряку та загибель тварин.

Згідно з поставленою задачею була проведена напівкіль-

кісна оцінка деяких морфологічних ознак, що характеризують патологічний процес у легеневій тканині щурів різних експериментальних груп. Результати наведені у табл. 2, з якої видно, що гомеопатичні гранули T3-1 і T3-3 рівнозначно позитивно впливали на виразність альвеолярного набряку, знижуючи його ознаки порівняно з групою ПК, а також порівняно з індометацином та T3-2. Альвеолярний набряк у групах тварин, що отримували T3-2 та препарат порівняння індометацин хоча і зорозово знижувався у частини щурів, але статистично не відрізнявся від групи ПК. За позитивним впливом на виразність венозного застою перевагу мали T3-1 та T3-3, T3-2 вірогідно не покращував цей показник стосовно групи ПК. T3-1 мав перевагу і відносно препарату порівняння індометацину. Альвеолярний рисунок добре зберігся після введення гомеопатичних гранул усіх T3. Препарат порівняння індометацин за цим показником статистично не відрізнявся від групи ПК.

#### ВИСНОВКИ

1. Триразове сублінгвальне застосування гомеопатичних гранул у щурів приводило до 100% виживання у групі лабораторних тварин, які отримували T3-3, та попереджало загибель (75%) у групах T3-1 та T3-2.

2. Введення гомеопатичних гранул (T3-1, T3-2, T3-3) приводило до зниження масових коефіцієнтів легенів та виявлення виразної антиексудативної активності.

3. Гомеопатичні гранули (T3-1, T3-2, T3-3) за всіма показниками перевищували активність індометацину у дозі 2 мг/кг, але найбільш перспективним для подальших досліджень за сумою характеристик є T3-3.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічне дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. НАМН України, акад. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – С. 292-306.

2. Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Использование в эксперименте. – К.: Высш. шк., 1983. – 382 с.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2001. – 320 с.
4. Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники. – М.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. – 424 с.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
6. Соколовский В.В. Гистохимические исследования в токсикологии. – Л.: Медицина, 1971. – 176 с.
7. Чучалин А.Г., Бобков Е.В. Основы клинической диагностики: Руководство для врачей. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 583 с.
8. Яковлева Л.В. Изыскание и изучение новых противовоспалительных средств производных дикарбоновых кислот: Дис. ... д-ра фармац. наук. – М., 1992. – 442 с.
9. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995. – Vol. 152 (5). – P. 120-177.
10. Anto J.M., Vermlire P., Sunyer J. // Eur. Respir. Mon. – 2000. – №15. – P. 1-22.
11. Barnes P.J., Chowdhury B., Kharitonov S.A. // Am. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174, №1. – P. 6-14.
12. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasburg, 1986. – №123. – P. 52.
13. Monso E. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 152, №4, Pt 1. – P. 1316-1320.

#### **СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ ДІЇ ГОМЕОПАТИЧНИХ ГРАНУЛ НА ОСНОВІ СУРФАКТАНТУ ТВАРИННОГО ПОХОДЖЕННЯ**

**Л.В.Яковлева, С.А.Гращенкова, А.В.Шереметьєва**

**Національний фармацевтичний університет**

**Ключові слова:** гомеопатичні гранули; сурфактант тваринного походження; антиексудативна активність

При дослідженні гострого набряку легень у щурів, викликаного внутрішньоочеревинним введенням 6%-ого розчину хлористого амонію у дозі 400 мг/кг, виявлено антиексудативну дію гомеопатичних гранул з різним розведенням сурфактанту тваринного походження (Тест-зразок-1 (розведення сурфактанту С3) > Тест-зразок-2 (розведення сурфактанту С6) > Тест-зразок-3 (розведення сурфактанту С30)). Виявлено також, що лікувальна дія гомеопатичних гранул приводила до 100% виживання у групі лабораторних тварин, які отримували ТЗ-3, та попереджала загибель у 75% тварин у групах Тест-зразок-1 та Тест-зразок-2. За результатами морфологічних досліджень застосування гомеопатичних гранул Тест-зразок-1 та Тест-зразок-3 приводило до достовірного зниження альвеолярного набряку та венозного застою у групі контролю. Зразки гомеопатичних гранул за всіма показниками перевищували активність препарату-порівняння індометацину у дозі 2 мг/кг, але найбільш перспективним для подальших досліджень за сумою характеристик є Тест-зразок-3, тобто гомеопатичні гранули, до складу яких входить сурфактант тваринного походження у розведенні С30.

#### **СКРИНІНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИЭКССУДАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ГРАНУЛ НА ОСНОВЕ СУРФАКТАНТА ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

**Л.В.Яковлева, С.А.Гращенкова, А.В.Шереметьєва**

**Национальный фармацевтический университет**

**Ключевые слова:** гомеопатические гранулы; сурфактант животного происхождения; антиэкссудативная активность

При исследовании острого отека легких у крыс, вызванного внутрибрюшинным введением 6%-ого раствора хлористого аммония в дозе 400 мг/кг, обнаружено антиэкссудативное действие гомеопатических гранул с разным разведением сурфактанта животного происхождения (Тест-образец-1 (разведение сурфактанта С3) > Тест-образец-2 (разведение сурфактанта С6) > Тест-образец-3 (разведение сурфактанта С30)). Обнаружено также, что лечебное действие гомеопатических гранул приводило к 100% выживанию в группе лабораторных животных, которые получали Тест-образец-3, и предупреждало гибель у 75% животных в группах Тест-образец-1 и Тест-образец-2. По результатам морфологических исследований применение гомеопатических гранул Тест-образец-1 и Тест-образец-3 приводило к достоверному снижению альвеолярного отека и венозного застоя в группе контроля. Образцы гомеопатических гранул по всем показателям превышали активность препарата-сравнения индометацина в дозе 2 мг/кг, но наиболее перспективным для дальнейших исследований по сумме характеристик является Тест-образец-3, то есть гомеопатические гранулы, в состав которых входит сурфактант животного происхождения в разведении С30.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,

вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-23-12.

E-mail: cndlnfau@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 26.12.2012 р.

УДК 615.015.001.5:616.127-005.8:611-018.5

## ОЦІНКА ПРОТИШЕМІЧНОЇ ДІЇ АДЕМОЛУ ЗА МОРФОМЕТРИЧНИМИ ЗМІНАМИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

О.А.Ходаківський, С.В.Павлов\*, Н.В.Бухтіярова\*

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова  
Запорізький державний медичний університет\*

Ключові слова: адемо́л; інфаркт міокарда; кардіопротекція

### ESTIMATION OF ANTI-ISCHEMIC EFFECT OF ADEMOL BY MORPHOMETRIC CHANGES UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION

O.A.Khodakivsky, S.V.Pavlov\*, N.V.Buchtiyarova\*

Vinnitsa National Medical University named after M.I.Pirogov, Zaporizhzhia State Medical University\*

Key words: ademol; myocardial infarction; cardioprotection

*It has been found in the experiments in rats that the model focal myocardial infarction (3 days introduction of a coronary spastic agent pituitrin (1 U/kg) and then intramuscular introduction of  $\beta$ -adrenomimetic isoprenaline (isadrin), 200 mg/kg intramuscular) is accompanied with increase of the area of cardiomyocytes nuclei and at the same time with decrease of their density and concentration of nucleic acids in them. Similar changes are characterized by the presence of focal areas of the ischemic myocardium, in which death of cells occur by necrosis type. On the background of the experimental therapy of rats by derivatives of adamantan 1-adamantiloxy-3-morpholino-2 propanol (under the conventional name of ademol, 10 mg/kg intraperitoneally) the density of cardiomyocytes nuclei remains and the area of cardiomyocytes nuclei decreases due to prevalence of binuclear cells. The changes mentioned promote preservation of morphofunctional characteristics of cardiomyocytes. These properties of ademol testify about its cardioprotective effect.*

Кардіоміоцити дорослих ксавців (у тому числі людини) є високо диференційованими клітинами, спеціалізованими для виконання скоротливої функції [1, 11]. У той же час, при дії ішемічного чинника, наприклад в умовах інфаркту міокарда (ІМ), вони здатні досить швидко модулювати свої морфофункціональні властивості за рахунок посилення або послаблення процесів внутрішньоклітинної реорганізації [8]. При цьому репарація відбувається шляхом регенерації без збільшення кількості клітин (поліплоїдія). Поліплоїдизація є різновидом проліферації, при якій мітотичний цикл відбувається не до кінця. Цей процес поряд зі збільшенням «доз» генів може підвищити транскрипційну, а також метаболічну активність у поліплоїдних клітинах [2, 7]. Мультиплікація геному сприяє

диференціюванню клітин як частини програми їх розвитку, а множинні генні копії можуть мати велике захисне значення при фрагментації ДНК (еквівалент апоптозу) [9]. Крім того, поліплоїдизація не потребує реорганізації цитоскелету та може сприяти більш швидкому росту кардіоміоцитів (компенсаторній гіпертрофії) [6, 10].

Пошук нових потенційних кардіопротекторів із коригувальним впливом на морфофункціональний стан кардіоміоцитів у ранньому періоді ІМ є актуальною задачею фармакології. Однією з таких перспективних сполук, на нашу думку, може стати похідне адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол гідрохлорид (умовна назва «Адемо́л»). За даними попередніх досліджень адемо́л володіє захисною дією на ішемізований міокард [3]. Мета

дослідження – охарактеризувати вплив адемо́лу на мікроморфометричні зміни в кардіоміоцитах у ранньому періоді модельного дрібновогнищового ІМ.

### Матеріали та методи

Досліди проведені на білих щурах-самцях масою 160-170 г. Дрібновогнищевий ІМ моделювали шляхом введення протягом 3 діб коронароспастичного агента пітуїтрину (1 Од/кг) підшкірно, а потім –  $\beta$ -адреноміметика ізопреналіну (ізадрину, 200 мг/кг внутрішньом'язово). Адемо́л та препарат порівняння корвітин вводили також протягом 3 діб в однаковій дозі 10 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о) через 20 хв після введення ізадрину [4]. Після завершення досліду на 4-ту добу після початку моделювання ІМ тварин виводили з експерименту шляхом передозування тіопенталу натрію. Для морфологічних досліджень брали верхівку серця та після 24 год фіксації у 10% нейтральному формаліні за стандартною методикою

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

С.В.Павлов – канд. біол. наук, старший викладач кафедри фармакології Запорізького державного медичного університету

Таблиця

**Морфофункціональна характеристика кардіоміоцитів щурів  
на 4-ту добу пітуїтрин-ізадринового інфаркту міокарда на тлі лікувального  
введення адемола та корвітину ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )**

Показники	Інтактна група	ІМ + 0,9 % NaCl (контрольна група)	ІМ + адемола (10 мг/кг в/о)	ІМ + корвітин (10 мг/кг в/о)
Площа ядер, $\mu\text{м}^2$	12,030 $\pm$ 0,042	17,230 $\pm$ 0,483* (+43,2 %)	13,990 $\pm$ 0,166**^ (+16,3 %) [–18,9 %]	17,890 $\pm$ 0,149* (+48,7 %) [+3,8 %]
Щільність ядер на 1 $\text{мм}^2$	9116,9 $\pm$ 65,23	7627,2 $\pm$ 57,52* (–16,3 %)	9303,8 $\pm$ 37,78#^ (+2,1 %) [+22,0 %]	8085,0 $\pm$ 49,25** (–11,3 %) [+6,0 %]
Концентрація НК в ядрах, $\text{ОД}_{\text{оц}}$	0,272 $\pm$ 0,001	0,217 $\pm$ 0,001** (–20,2 %)	0,256 $\pm$ 0,001**^ (–5,9 %) [+18,0 %]	0,224 $\pm$ 0,001** (–17,7 %) [+3,2 %]

Примітки:

- 1) ІМ – інфаркт міокарда, в/о – внутрішньоочеревинно, НК – нуклеїнові кислоти;  $\text{ОД}_{\text{оц}}$  – одиниці оптичної щільності;
- 2) \* –  $p < 0,05$  відносно відповідного показника інтактних щурів;
- 3) # –  $p < 0,05$  відносно відповідного показника контрольної групи;
- 4) ^ –  $p < 0,05$  відносно відповідного показника групи корвітину;
- 5) У круглих дужках – зміна (%) відносно показника інтактних тварин, у квадратних дужках – відносно показника контрольної групи.

заливали у парафінні блоки, з яких готували 5-мікронні гістологічні зрізи різних ділянок міокарда. Для вивчення морфофункціонального стану міокарда зрізи депарафінували за стандартною методикою та забарвлювали галоціанін-хромовими квасцями за Ейнарсоном для специфічного виявлення нуклеїнових кислот (НК). Зображення кардіоміоцитів отримували на мікроскопі Axioskop (Zeiss, Німеччина) та за допомогою 8-бітної CCD-камери COHU-4922 (COHU Inc, США) вводили в комп'ютерну систему аналізу зображень VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина). Морфометричний аналіз кардіоміоцитів проводили в автоматичному режимі за допомогою макропрограми, розробленої у спеціалізованому середовищі програмування VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина).

Визначали середню площу ядер кардіоміоцитів ( $\mu\text{м}^2$ ), їхню щільність (кількість ядер на 1  $\text{мм}^2$  площі міокарда) та концентрацію НК в ядрах (одиниці оптичної густини,  $\text{Е}_{\text{оц}}$ ), яку розраховували, як логарифм відношен-

ня оптичної густини ядра до оптичної густини міжклітинної речовини [4]. Результати обробляли статистично за допомогою програми Statistika 6.0, використовуючи t-критерій Стюдента.

### Результати та їх обговорення

Триденне введення пітуїтрину в комбінації з ізадрином супроводжувалось вірогідним по відношенню до інтактних тварин збільшенням площі ядер кар-

діоміоцитів (у середньому на 43,2%) поряд зі зменшенням їх щільності (у середньому на 16,3%) та концентрації в них РНК (у середньому на 20,2%) (табл., рис. 1 та 2).

Зазначені зміни характеризують наявність дрібних вогнищ ішемізованого міокарда, в яких за рахунок довготривалої ішемії загибель кардіоміоцитів відбувалась за некротичним типом (цей процес віддзеркалюється у зменшенні показника

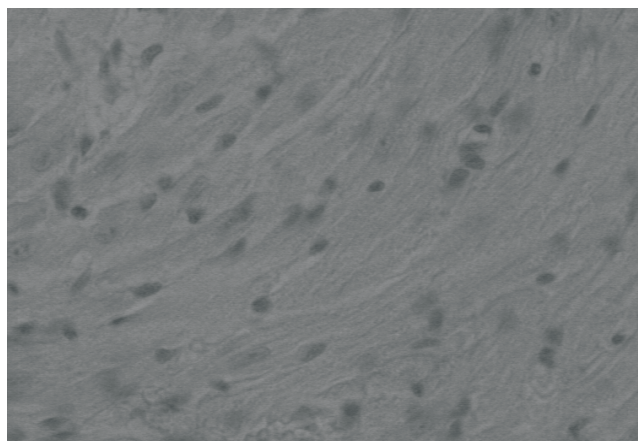


Рис. 1. Міокард лівого шлуночка інтактного щура. Відсутність поліплоїдних кардіоміоцитів та клітин з явищами каріопікнозу, каріорексису та цитолізу. Усі клітини в площині зрізу містять ядра.  $\times 600$ , забарвлення за Ейнарсоном

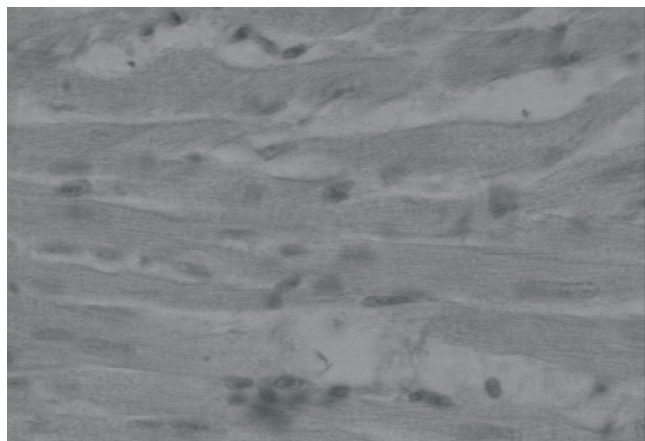


Рис. 2. Міокард лівого шлуночка щура з дрібновогнищевим пітуїтрин-ізадринним інфарктом без лікування (контрольна група). Поява багатоядерних кардіоміоцитів, збільшення площі їх ядер при одночасному зменшенні щільності клітин. Наявні морфологічні порушення окремих міофібрил поряд із дрібними вогнищами ішемії.  $\times 600$ , забарвлення за Ейнарсоном

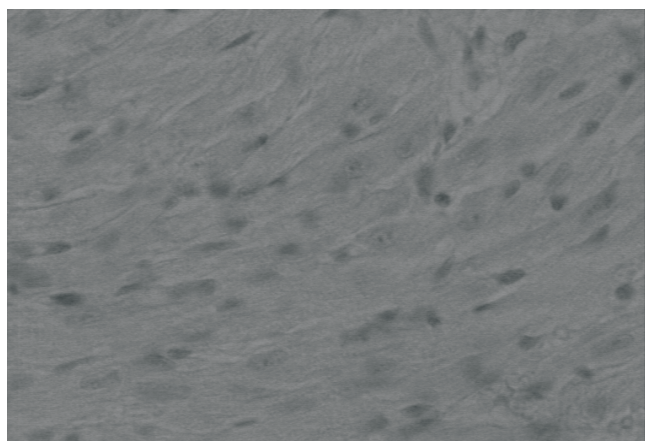


Рис. 3. Міокард лівого шлуночка щура з дрібновогнищевим пітуїтрин-ізадринним інфарктом на тлі курсової терапії адемолом, 10 мг/кг внутрішньоочеревинно (4-та доба). Збереження морфологічної організації міофібрил, зменшення кількості поліплоїдних ядер та їх площі поряд зі збереженням щільності клітин.  $\times 600$ , забарвлення за Ейнарсоном

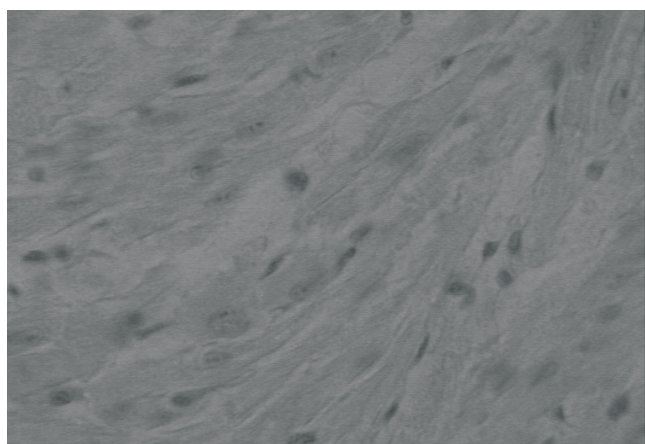


Рис. 4. Міокард лівого шлуночка щура з дрібновогнищевим пітуїтрин-ізадринним інфарктом на тлі курсової терапії корвітином, 10 мг/кг внутрішньоочеревинно (4-та доба). Збереження морфологічної організації окремих міофібрил, зменшення кількості поліплоїдних ядер та їх площі поряд зі збереженням щільності клітин.  $\times 600$ , забарвлення за Ейнарсоном

щільності їх ядер). В ядрах тих кардіоміоцитів, що знаходились в перехідній зоні з мінімальним кровопостачанням, очевидно, мав місце розвиток компенсаторної поліплоїдії, на що вказувало збільшення площі ядер. Лікувальне введення адемолу супроводжувалось збереженням щільності ядер (вона достовірно не відрізнялася від такої у групі інтактних щурів) разом із вірогідним зменшенням їх площі відносно контролю (в середньому на 18,9%) та підвищенням вмісту в них НК (в середньому на 18,0%) (див. табл., рис. 1, 3).

Збереження щільності ядер в осередку ішемічних вогнищ могло відбуватись, по-перше, за рахунок трансформації некрозу в апоптоз і, по-друге, за рахунок компенсаторної поліплоїдизації як самих кардіоміоцитів, що перебувають на ранніх, умовно-зворотних стадіях апоптозу, так і за рахунок оточуючих клітин (поява двоядерних кардіоміоцитів). У перифокальних ділянках щільність кардіоміоцитів, можливо, підвищилась за рахунок синтезу антиапоптотичних білків, що дозволило відновити морфологічну структуру та функціональну активність цих клітин, про що свідчило збільшення концентрації НК в їх ядрах.

Експериментальна терапія щурів із дрібновогнищевим ІМ референс-препаратом мала подібний за спрямованістю, але менший кардіопротекторний ефект. Так, лікувальне введення корвітину не сприяло зменшенню площі ядер кардіоміоцитів порівняно з контрольною групою щурів. Це може бути свідченням розвитку компенсаторної поліплоїдії за рахунок трансформації некротичного типу загибелі нейронів в апоптотичний. При цьому гальмування апоптозу на ранніх стадіях створило умови для реалізації поліплоїдії та появи клітин з двома ядрами (див. табл., рис. 1 та 4). Додатковим доказом перебігу в цих кардіоміоцитах біосинтетичних

процесів було вірогідне підвищення концентрації в них НК відносно контрольних тварин у середньому на 3,2%. За рахунок зазначених функціональних змін у метаболізмі кардіоміоцитів їх щільність зменшилась відносно інтактних щурів лише на 11,3% ( $p < 0,05$ ).

Отже, адемола (10 мг/кг в/о) виявляє виразні кардіопротекторні властивості на моделі пітуїтрин-ізадринного ІМ. На нашу думку, при формуванні дрібновогнещезового ІМ на тлі адемола відбувається трансформація морфологічного виду загибелі кардіоміоцитів з некротичного на більш «м'який» апоптотичний. Одночасно в зоні ішемії відбувається гальмування апоптозу, що дозволяє зберег-

ти щільність ядер. Має місце також зменшення їх питомої площі за рахунок переважання двоядерних клітин, що певним чином пов'язано із підвищенням вмісту НК і супроводжується підвищеною транскрипційною активністю. Ці зміни є підґрунтям для зменшення кількості гібернованих кардіоміоцитів шляхом гальмування апоптотичних процесів і відновлення морфофункціональних характеристик, що сприяє збереженню скоротливості серця. За захисним впливом на ішемізований міокард адемола не тільки не поступається, а й подекуди перевершує референс-препарат.

#### ВИСНОВКИ

1. Досліджуваний модельний пітуїтрин-ізадринний інфаркт

міокарда супроводжується збільшенням площі ядер кардіоміоцитів поряд зі зменшенням їх щільності та концентрації в них нуклеїнових кислот, що свідчить про переважання процесів некрозу у вогнищі ішемії.

2. Оригінальне похідне адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол (умовна назва «Адемола») сприяє збереженню щільності ядер, вмісту в них нуклеїнових кислот поряд зі зменшенням їх площі за рахунок переважання двоядерних клітин, вірогідно перевершуючи корвітин, що свідчить про збереження морфофункціональних характеристик кардіоміоцитів.

3. Адемола можна вважати перспективним кардіопротектором.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Виноградов А.Е., Анацкая О.В. // *Цитол.* – 2010. – Т. 52, №1. – С. 52-62.
2. Гаман Д.В., Кононенко Н., Губина-Вакулик Г.И. и др. // *Укр. біофармац. журн.* – 2011. – №5 (16). – С. 16-20.
3. Ходаківський О.А. // *Вісник морфол.* – 2010. – Т. 16, №3. – С. 564-568.
4. Чекман И.С., Колесник Ю.М., Мазур И.А. и др. // *Запорожский мед. журн.* – 2010. – Т. 12, №5. – С. 198-201.
5. Шляхто Е.В., Бокерия Л.А., Рыбакова М.Г. и др. // *Цитол.* – 2007. – Т. 49, №10. – С. 817-823.
6. Chudinovskikh J., Ereemeeva M., Suhachova T. et al. // *Clin. Res. Cardiol.* – 2010. – Vol. 99, Suppl. 2. – P. 386.
7. Favaloro B., Allocati N., Graziano V. et al. // *Aging.* – 2012. – Vol. 4, №5. – P. 330-349.
8. Gucek M., Murphy E. // *Cardiovascular Res.* – 2010. – Vol. 88. – P. 211-218.
9. Knight R.A., Melino G. // *Cell Death Dis.* – 2011. – Vol. 2. – P. 202.
10. Liang H.L., Sedlic F., Bosnjak Z. et al. // *Free Radical Biol. and Medicine.* – 2010. – Vol. 49, №10. – P. 1550-1560.
11. Waring P., Kos F.J., Mullbacher A. // *Med. Res. Rev.* – 2008. – №11. – P. 219-236.

#### ОЦІНКА ПРОТИІШЕМІЧНОЇ ДІЇ АДЕМОЛУ ЗА МОРФОМЕТРИЧНИМИ ЗМІНАМИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

О.А.Ходаківський, С.В.Павлов\*, Н.В.Бухтіярова\*

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, Запорізький державний медичний університет\*

Ключові слова: адемола; інфаркт міокарда; кардіопротекція

У досліді на щурах встановлено, що модельний дрібновогнещезовий інфаркт міокарда (триденне підшкірне введення коронароспастичного агента пітуїтрину (1 Од/кг), а потім β-адреноміметика ізопреналіну (ізадрину), 200 мг/кг внутрішньом'язово) супроводжувався збільшенням площі ядер кардіоміоцитів поряд зі зменшенням їх щільності та концентрації в них нуклеїнових кислот. Зазначені зміни характеризують наявність дрібних вогнищ ішемізованого міокарда, в яких загибель кардіоміоцитів відбувалась за некротичним типом. На тлі експериментальної терапії щурів з інфарктом міокарда похідним адамантану 1-адамантилокси-3-морфоліно-2-пропанолом (умовна назва «Адемола», 10 мг/кг внутрішньоочеревино) зберігалася щільність та зменшувалася площа ядер кардіоміоцитів за рахунок переважання двоядерних клітин. Зазначені зміни сприяють збереженню морфофункціональних характеристик кардіоміоцитів. Такі властивості адемоли свідчать про наявність у нього кардіопротекторної дії.

**ОЦЕНКА ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АДЕМОЛА ПО МОРФОМЕТРИЧЕСКИМ ИЗМЕНЕНИЯМ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА****А.А.Ходаковский, С.В.Павлов\*, Н.В.Бухтиярова\*****Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Запорожский государственный медицинский университет\*****Ключевые слова:** адемола; инфаркт миокарда; кардиопротекция

*В опытах на крысах установлено, что модельный мелкоочаговый инфаркт миокарда (трёхдневное введение коронароспастического агента питуитрина (1 Ед/кг), а затем  $\beta$ -адреномиметика изопrenalина (изадрина), 200 мг/кг внутримышечно) сопровождался увеличением площади ядер кардиомиоцитов наряду с уменьшением их плотности и концентрации в них нуклеиновых кислот. Подобные изменения характеризуют наличие мелких очагов ишемизированного миокарда, в которых гибель клеток происходит по типу некроза. На фоне экспериментальной терапии крыс производным адамантана 1-адамантилокси-3-морфолино-2-пропанолом (условное название «Адемола», 10 мг/кг внутривенно) сохранялась плотность и уменьшалась площадь ядер кардиомиоцитов за счет преобладания двуядерных клеток. Указанные изменения способствуют сохранению морфофункциональных характеристик кардиомиоцитов. Эти свойства адемола свидетельствуют о наличии у него кардиопротекторного действия.*

Адреса для листування: 21018, м. Вінниця,  
вул. Пирогова, 56. Тел. (98) 791-05-33.  
E-mail: aleksey.hodakovskiy@bk.ru  
Вінницький національний медичний університет  
ім. М.І.Пирогова

Надійшла до редакції 10.01.2013 р.

# Фармакокінетика



стор. 57 – 65

УДК 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

## РОЗРОБКА УМОВ АНАЛІТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ОТРУЄНЬ ПАРОКСЕТИНОМ

**С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.І.Степаненко, В.П.Мороз, І.А.Сокурєнко\***

Національний фармацевтичний університет  
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації  
Національного фармацевтичного університету\*

*Ключові слова:* пароксетин; біологічний матеріал; загальні методи ізолювання; тонкошарова хроматографія; кольорові реакції; УФ-спектрофотометрія

### DEVELOPMENT OF THE ANALYTICAL DIAGNOSTICS CONDITIONS OF PAROXETINE POISONINGS

**S.V.Bayurka, S.A.Karpushina, V.I.Stepanenko, V.P.Moroz, I.A.Sokurenko\***

*National University of Pharmacy, Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals at the National University of Pharmacy\**

*Key words:* paroxetine; biological material; general isolation methods; Thin Layer Chromatography; colour reactions; UV-spectrophotometry

*Resolution of the generally accepted in forensic and toxicological analysis isolation methods of drugs has been studied with relation to paroxetine according to O.O. Vasilyeva, Stas-Otto, V.F. Kramarenko; they allowed to isolate  $20.7 \pm 3.1\%$ ,  $8.2 \pm 0.9\%$ ,  $11.8 \pm 1.1\%$  of the antidepressant under research, respectively. The possibility of using Thin Layer Chromatography, colour reactions, UV-spectroscopy to detect paroxetine isolated from the biological material after the previous additional purification of the extracts from concomitant admixtures with the help of back extraction and TLC has been shown. The quantitative content of the drug in the extracts was determined by the UV-spectrophotometric method by the equation of the absorbance dependence on the concentration:  $A = 0.0094C - 0.02$  (linearity was within the range of concentrations of 10–110  $\mu\text{g/mL}$ ;  $r = 0.999$ ;  $S^2 = 1.4 \cdot 10^{-4}$ ;  $\text{LOQ} = 10 \mu\text{g/mL}$  ( $\text{RSD} = 7.4\%$ )). The results obtained can be used in forensic and toxicological investigations of the biological material for paroxetine.*

Пароксетин ((3S-транс)-3-[[1,3-бензодіоксол-5-ілокси)метил]-4-(4-фторофеніл)-піперидину гідрохлорид гемігідрат) – антидепресант з групи селективних інгібіторів зворотнього нейронального захвату серотоніну (СІЗНЗС). Широке застосування пароксетину в сучасній медичній практиці [6, 7] зумовлено його найвищим рівнем терапевтичної активності серед лікарських засобів вказаної фармакологічної групи [16]. Але для пароксетину відмічено ряд побічних ефектів: гостра гепатотоксичність [15], звикання, агресія та розвиток суїцидальної поведінки [10, 20]. Зафіксовані випадки гострих та смертельних отруєнь зазначеним антидепресантом [18, 21]. Тому розробка методів хіміко-токсикологічного аналізу пароксетину

є актуальною задачею. Насамперед, практичне значення має встановлення ефективності використання загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі методів ізолювання лікарських речовин з біологічного матеріалу (за Васильєвою О.О., Стасом-Отто, Крамаренком В.П.), з яких звичайно починають загальне дослідження [4, 5, 8].

Опрацьовані методики аналізу пароксетину в крові та плазмі за допомогою газорідинної хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням (ГРХ-МС) [1, 11, 13, 16], високоефективної рідинної хроматографії з УФ- [1] та флуоресцентним детектуванням [11, 14], рідинної хроматографії (РХ) з МС-детектуванням [17, 22], а також сполучення РХ з тандемною мас-спектрометрією (РХ-МС-МС) [9, 19].

Запропоновані методики виділення пароксетину з біологічного матеріалу за допомогою підкисленої води та підкисленого етанолу [1], але вони містять ряд модифікацій відносно загальноприйнятих методів ізолювання.

Таким чином, метою наших досліджень було встановлення розрізняльної спроможності відносно пароксетину загальноприйнятих у хіміко-токсикологічному аналізі методів ізолювання з подальшим аналізом отриманих екстрактів за допомогою попередньо розроблених нами методик [2] з використанням тонкошарової хроматографії (ТШХ), кольорових реакцій та УФ-спектрофотометрії – методів, що широко застосовуються у сучасному судово-токсикологічному аналізі [4, 11, 12].

### Матеріали та методи

Модельну суміш подрібненої печінки (20 г) та 2 мл водного розчину пароксетину, що містила 2000 мкг препарату, залиша-

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

**І.А.Сокурєнко** – канд. фармац. наук, доцент кафедри промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

ли на 24 години. Паралельно ставили «холості» досліді.

Виділення пароксетину з печінки водою, підкисленою кислотою оксалатною, проводили за методом Васильєвої О.О; етанолом, підкисленим кислотою оксалатною – за методом Стаса-Отто; водою, підкисленою кислотою сульфатною – за методом Крамаренка В.П. [4, 5]. При виконанні досліджень наважки біологічного об'єкта зменшували в п'ять разів, а об'єми органічних розчинників – вдвічі.

Отримані таким чином екстракти з біологічного матеріалу містили значну кількість супутніх домішок, які видаляли за допомогою додаткової екстракційної очистки, як описано нами при встановленні ефективності ізолювання пароксетину за допомогою хлороформу [3].

Виявлення пароксетину в екстрактах методом ТШХ проводили з використанням скляних хроматографічних пластинок для високоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ) виробництва Естонії (сорбент КСКГ, фракція –  $5 \div 20$  мкм, товщина шару –  $130 \pm 25$  мкм, розмір пластинок  $20 \times 20$  см). Від 10 до 30 мл етилацетатної витяжки випаровували до мінімального об'єму (0,05 мл) і наносили в одну точку на лінію старту хроматографічної пластинки. На відстані 2 см від вказаної точки наносили метанольний розчин «свідка» пароксетину (5 мкг у пробі). У третю точку наносили 10 мл випареної витяжки, одержаної у «холостому» досліді. Хроматограми розвивали послідовно з використанням двох систем рухомих розчинників: хлороформ (при цьому плями препарату залишались на старті, а домішки переважно мігрували до лінії фінішу) і хлороформ – діоксан – ацетон – амонію гідроксид 25% розчин ( $47,5:45:5:2,5$ ). Після цього пластинки висушували на повітрі і проявляли за допомогою реактиву Драгендорфа у моди-

фікації Муньє (жовтогарячий колір плям пароксетину на жовтому фоні; чутливість виявлення пароксетину складала  $0,5-1,0$  мкг препарату у пробі). Плями пароксетину, виділеного з печінки, та «свідка» пароксетину за величинами  $R_f$  практично співпадали та складали у системі рухомих розчинників хлороформ – діоксан – ацетон – амонію гідроксид 25% розчин ( $47,5:45:5:2,5$ )  $0,50 \pm 0,02$ . Витяжки з «холостих» дослідів не давали плям із вказаними значеннями  $R_f$ .

При виявленні пароксетину у витяжках за допомогою кольорових реакцій використовували кислоти: сульфатну концентровану (спостерігали темно-зелене забарвлення, чутливість – 6,0 мкг препарату в пробі) та нітратну концентровану (спостерігали коричневе забарвлення, що швидко зникає, чутливість – 3,0 мкг препарату в пробі), а також реактиви Лібермана (рожево-фіолетове забарвлення, що переходить у коричневе, чутливість – 1,0 мкг у пробі), Манделіна (рожево-фіолетове забарвлення, що переходить у синє, чутливість – 1,0 мкг препарату в пробі), Фреде (рожево-фіолетове забарвлення, що переходить у зелене, чутливість – 0,5 мкг у пробі), Маркі (жовте забарвлення, чутливість – 1,0 мкг у пробі) та Ердмана (рожево-фіолетове забарвлення, що переходить у буре, а потім у жовте, чутливість – 3,0 мкг у пробі). Паралельно проводили контрольні досліді зі стандартним розчином пароксетину в метанолі (10 мкг/мл) та витяжкою з «холостого» досліді.

Підтвердження присутності пароксетину в екстрактах проводили також УФ-спектроскопічним методом. Для цього елюювали пароксетин з не проявленої смуги хроматограми на рівні, що відповідав місцю знаходження плями «свідка» пароксетину, метанолом (ступінь елюювання при цьому складав 99,4%).

Метанольний елюат випаровували, а сухий залишок розчиняли в 4 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної. УФ-спектр одержаного розчину був аналогічним спектру розчину стандарту пароксетину в кислоті хлоридній та мав смуги поглинання при  $233 \pm 2$ ;  $265 \pm 2$ ;  $272 \pm 2$  та  $293 \pm 2$  нм.

Для кількісного визначення пароксетину у витяжках УФ-спектрофотометричним методом використовували рівняння залежності оптичної густини від концентрації:  $A = 0,0094C - 0,02$  (межі виконання лінійної залежності: 10-110 мкг/мл;  $r = 0,999$ ;  $S^2 = 1,4 \cdot 10^{-4}$ ;  $LOQ = 10$  мкг/мл ( $RSD = 7,4\%$ )). Як розчин порівняння при вимірюванні оптичної густини елюатів використовували розчин, отриманий у «холостому» досліді.

### Результати та їх обговорення

При ізолюванні пароксетину з біологічного матеріалу було встановлено, що після використання загальних методів отримані біологічні екстракти вміщували значну кількість домішок, які заважали подальшому виявленню та кількісному визначенню досліджуваної лікарської речовини. Так, результати вимірювань оптичної густини для екстрактів з «холостих» дослідів, отриманих за методами Васильєвої О.О., Стаса-Отто, Крамаренка В.П., становили 0,10-0,15; 0,09-0,11; 0,18-0,33 відповідно; після додаткової екстракційної очистки витяжок значення оптичної густини дорівнювали, відповідно, 0,06-0,09; 0,05-0,07; 0,17-0,21. Отримані таким чином очищені екстракти використовували для виявлення в них пароксетину за методами ТШХ та кольорових реакцій. Ідентифікацію та кількісне визначення препарату УФ-спектрофотометричним методом проводили тільки після додаткової очистки екстрактів методом ТШХ, аналізуючи елюати з хро-

Таблиця

**Результати УФ-спектрофотометричного визначення  
пароксетину, виділеного з печінки за методами  
Васильєвої О.О., Стаса-Отто, Крамаренка В.П.  
(середнє з п'яти визначень)**

Метод ізолювання	Додано пароксетину до 20 г печінки, мкг	Виділено пароксетину		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
Настоювання з водою, підкисленою кислотою оксалатною (метод Васильєвої О.О.)	2000	394	19,7	$\bar{X} = 20,7$ $S = 2,5$ $S_{\bar{X}} = 1,1$ $\Delta\bar{X} = 3,1$
		452	22,6	
		344	17,2	
		470	23,5	
		410	20,0	
Настоювання з етанолом, підкисленим кислотою оксалатною (метод Стаса-Отто)	2000	174	8,7	$\bar{X} = 8,2$ $S = 0,7$ $S_{\bar{X}} = 0,3$ $\Delta\bar{X} = 0,9$
		146	7,3	
		150	7,5	
		180	9,0	
		168	8,4	
Настоювання з водою, підкисленою кислотою сульфатною (метод Крамаренка В.П.)	2000	224	11,2	$\bar{X} = 11,8$ $S = 0,9$ $S_{\bar{X}} = 0,4$ $\Delta\bar{X} = 1,1$ $\epsilon = 9,4$
		236	11,8	
		216	10,8	
		262	13,1	
		244	12,2	

матогам, оптична густина яких знаходилась у межах 0,01-0,02.

Результати кількісного визначення пароксетину, виділеного з печінки за методами Васильєвої О.О., Стаса-Отто, Крамаренка В.П., наведені в таблиці. Як видно, за допомогою запропонованих методик з печінки можна виділити  $20,7 \pm 3,1\%$ ,  $8,2 \pm 0,9\%$ ,  $11,8 \pm 1,1\%$  пароксетину, відповідно.

#### ВИСНОВКИ

1. Вивчено розрізняльну спроможність відносно пароксетину загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі методів ізолювання лікарських речовин за Васильєвою О.О., Стасом-Отто, Крамаренком В.П., які дозволили виділити, відповідно,  $20,7 \pm 3,1\%$ ,  $8,2 \pm 0,9\%$ ,  $11,8 \pm 1,1\%$  пароксетину.

2. Показана можливість використання кольорових реакцій, ТШХ, УФ-спектрофотометрії для виявлення та кількісного визначення пароксетину в екстрактах з біологічного матеріалу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Аполлонская Я.Е. Химико-токсикологическое исследование пароксетина: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Пятигорск, 2012. – 24 с.
2. Баярка С.В., Карпушина С.А., Семенов А.М. // Укр. біофармац. журн. – 2012. – №1-2 (18-19). – С. 104-108.
3. Баярка С.В., Рибалка Л.І. // Укр. біофармац. журн. – 2012. – №5-6 (22-23). – С. 118-122.
4. Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 400 с.
5. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія. – К.: Вища шк., 1995. – 423 с.
6. Крылов В.И. // ФАРМиндекс-Практик. – 2003. – Вып. 5 – С. 22-32.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд. – М.: ООО «Изд-во Новая Волна», 2006. – С. 106.
8. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: Учеб. пособ. для вузов / Под ред. Н.И.Калетиной. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008. – 1016 с.
9. Castro A., Fernandez M.d.M.R., Laloup M. et al. // J. Chromatogr. A. – 2007. – Vol. 1160, №1. – P. 3-12.
10. Cotton S. // Educ. Chem. – 2003. – Vol. 40, №5. – P. 117.
11. Clark's analysis of Drugs and Poisons: 3-rd ed. [Електронний ресурс] / Laurent Y. Galichet. – 80 Min / 700 MB. – Pharmaceutical Press, 2005. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM); 12 см. – Систем. вимоги: Pentium; 128 Mb RAM; CD-ROM Windows XP / Vista. – Назва з титул. екрану.
12. Jickells S., Negrusz A. Clarke's Analytical Forensic Toxicology. – London: Pharmaceutical Press, 2008. – 648 p.
13. Leis H.J., Windischhofer W., Fauler G. // J. Chrom. B. – 2002. – Vol. 779. – P. 353-357.
14. Mandrioli R., Micolini L., Ferranti A. et al. // Anal. chim. acta. – 2007. – Vol. 591. – P. 141-147.
15. Odeh M., Misseleveh I., Boss J.H. et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 2494-2496.
16. Segura M., Roura L., de la Torre R. et al. // Bioorg. Chem. – 2003. – Vol. 31. – P. 248-258.
17. Shinozuka T., Terada M., Tanaka E. // Forens. Sci. Int. – 2006. – Vol. 162. – P. 108-112.

18. Singer P.P., Jones G.R. // J. Anal. Tox. – 1997. – Vol. 21. – P. 518-520.
19. Thieme D., Sachs H. // Anal. Chim. Acta. – 2003. – Vol. 492. – P. 171-186.
20. UK law firm sets up Seroxat Users Group // Scrip World Pharm. News. – 2002. – №2763. – P. 4.
21. Vermeulen T. // J. Anal. Tox. – 1998. – Vol. 22. – P. 541-544.
22. Zhu Z., Neirinck L. // J. Chrom. B. – 2002. – Vol. 780. – P. 295-300.

#### РОЗРОБКА УМОВ АНАЛІТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ОТРУЄНЬ ПАРОКСЕТИНОМ

С.В.Баярка, С.А.Карпушина, В.І.Степаненко, В.П.Мороз, І.А.Сокурєнко\*

*Національний фармацевтичний університет, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармацевції  
Національного фармацевтичного університету\**

Ключові слова: пароксетин; біологічний матеріал; загальні методи ізолювання; тонкошарова хроматографія; кольорові реакції; УФ-спектрофотометрія

Вивчено розрізняльну спроможність відносно пароксетину загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі методів ізолювання лікарських речовин за О.О.Васильєвою, Стасом-Отто, В.П.Крамаренком, які дозволили виділити, відповідно,  $20,7 \pm 3,1\%$ ,  $8,2 \pm 0,9\%$ ,  $11,8 \pm 1,1\%$  досліджуваного антидепресанта. Показана можливість використання методу тонкошарової хроматографії, кольорових реакцій, УФ-спектроскопії для виявлення пароксетину, виділеного з біологічного матеріалу, після попередньої додаткової очистки витяжок від супутніх домішок за допомогою методів екстракції та ТШХ. Кількісний вміст препарату в екстрактах встановлювали УФ-спектрофотометричним методом за рівнянням залежності оптичної густини від концентрації:  $A = 0,0094C - 0,02$  (межі виконання лінійної залежності у межах концентрацій 10-110 мкг/мл;  $r = 0,999$ ;  $S^2 = 1,4 \cdot 10^{-4}$ ;  $LOQ = 10$  мкг/мл ( $RSD = 7,4\%$ )). Отримані результати можуть бути використані для судово-токсикологічних досліджень біологічного матеріалу на пароксетин.

#### РАЗРАБОТКА УСЛОВИЙ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОТРАВЛЕНИЙ ПАРОКСЕТИНОМ

С.В.Баярка, С.А.Карпушина, В.И.Степаненко, В.П.Мороз, И.А.Сокурєнко\*

*Национальный фармацевтический университет, Институт повышения квалификации  
специалистов фармацевции Национального фармацевтического университета\**

Ключевые слова: пароксетин; биологический материал; общие методы изолирования; тонкослойная хроматография; цветные реакции; УФ-спектрофотометрия

Изучена разрешающая способность относительно пароксетина общепринятых в судебно-токсикологическом анализе методов изолирования лекарственных веществ по А.А.Васильевой, Стасу-Отто, В.Ф.Крамаренко, которые позволили выделить, соответственно,  $20,7 \pm 3,1\%$ ,  $8,2 \pm 0,9\%$ ,  $11,8 \pm 1,1\%$  исследуемого антидепрессанта. Показана возможность использования метода тонкослойной хроматографии, цветных реакций, УФ-спектроскопии для обнаружения пароксетина, выделенного из биологического материала, после предварительной дополнительной очистки вытяжек от сопутствующих примесей с помощью методов экстракции и ТСХ. Количественное содержание препарата в экстрактах устанавливали УФ-спектрофотометрическим методом по уравнению зависимости оптической плотности от концентрации:  $A = 0,0094C - 0,02$  (границы выполнения линейной зависимости в пределах концентраций 10-110 мкг/мл;  $r = 0,999$ ;  $S^2 = 1,4 \cdot 10^{-4}$ ;  $LOQ = 10$  мкг/мл ( $RSD = 7,4\%$ )). Полученные результаты могут быть использованы для судебно-токсикологических исследований биологического материала на пароксетин.

Адреса для листування: 61168, м. Харків,  
вул. Блюхера, 4. Тел. (572) 69-91-92.  
E-mail: sveta.karpushina.63@mail.ru.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 24.04.2013 р.

УДК 615.213 : 615.015.4 : 615.015.5

## ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ДЕПАКІНУ ТА КАРБАМАЗЕПІНУ

**О.Д.Мовчан**

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

*Ключові слова: толерантність; депакін; карбамазепін; індуктивний вплив; кров; мозок;  $P_{450}$* 

### PHARMACOKINETIC MECHANISMS FOR DEVELOPMENT OF TOLERANCE TO DEPAKIN AND CARBAMAZEPINE

**O.D.Movchan***«Institute of Pharmacology and Toxicology at National Academy of Medical Sciences of Ukraine» State Institution**Key words: tolerance; depakin; carbamazepine; induction effect; blood; brain;  $P_{450}$* 

*It has been shown that intraperitoneal injection of depakin (155 mg/kg) and carbamazepine (125 mg/kg) causes development of tolerance to their anticonvulsant effect in the model of corazol convulsions during 14 days. It has been found by high performance liquid chromatography that the content of depakin and carbamazepine is not determined in the blood and the brain tissue of white rats that are tolerant to the anticonvulsant action of these drugs. It may be related with increase of inductive influence on  $P_{450}$  activity. It is observed in the animals that are tolerant to depakin and carbamazepine. A marked reduction of depakin and carbamazepine in the brain of tolerant animals explains the cause of formation of the treatment resistance to their anticonvulsant effect. Due to the fact that, in these circumstances, depakin and carbamazepine exhibit the properties of  $P_{450}$  inducers it is hardly expedient to increase the dose of these drugs to overcome the therapeutic resistance.*

Однією з проблем фармакотерапії епілепсії є розвиток толерантності до антиконвульсантів при їх тривалому застосуванні [7, 9, 11]. Раніше в експериментальних дослідженнях нами було показано, що при щоденному введенні депакіну або карбамазепіну протягом 14 днів спостерігалось формування резистентності до їх протисудомної дії [3, 4, 6].

Вивчення механізмів розвитку толерантності до дії антиконвульсантів цікаве не тільки з теоретичної точки зору, але і важливе для розробки шляхів подолання терапевтичної резистентності [5].

Серед причин формування толерантності можливим є зниження або припинення надходження молекул лікарського препарату до мішеней їхньої дії. В свою чергу, це може бути пов'язано зі змінами активності ферментативної системи  $P_{450}$ , яка бере участь у метаболізмі лікарських засобів [1, 2, 12].

У зв'язку з цим мета дослідження полягала у визначенні вмісту депакіну і карбамазепі-

ну в крові і головному мозку при їх одноразовому введенні у тварин, толерантних до дії цих препаратів. Крім того, в таких же умовах вивчався функціональний стан ферментативної системи  $P_{450}$ .

### Матеріали та методи

Досліди проведені на білих нелінійних щурах масою 180-210 г. Догляд і утримання лабораторних тварин здійснювали відповідно до вимог [8] у стандартних умовах віварію ІФТ при вільному доступі до води та їжі. Роботу з тваринами проводили згідно з вимогами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших цілях» (Страсбург, 1986).

Антиконвульсанти вводилися внутрішньоочеревинно в ефективних протисудомних дозах: депакін – 155 мг/кг, карбамазепін – 125 мг/кг. Кількісна оцінка препаратів у крові і мозку визначалася методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на приладі Agilent 1200 LC/MS (США) з ультра-

фіолетовим і мас-спектрометричним детектором. Детектування здійснювали одноквадрупольним мас-спектрометром з електроспрей-іонізацією [14, 15].

Забір матеріалу (крові і мозку) проводився через 1 год після введення антиконвульсантів у тварин, які знаходилися під ефірним наркозом. Експозиція в 1 годину була вибрана у зв'язку з тим, що у цей строк після введення депакіну (155 мг/кг) та карбамазепіну (125 мг/кг) спостерігається пік протисудомної активності вказаних препаратів в експерименті на щурах при моделюванні хемоконвульсантних судом (коразол, 100 мг/кг, в/о).

Тому можна припустити, що саме у цей строк формується оптимальний розподіл кількості антиконвульсантів (кров/мозок) для прояву їх протисудомної активності.

В досліді брали участь тварини двох груп. Перша – інтактні, яким препарат вводили одноразово. Тваринам другої групи препарат також вводили одноразово, але на фоні попередньо сформованої до цього антиконвульсанта толерантності.

Формування толерантності до протисудомної дії депакіну

Таблиця 1

**Співвідношення вмісту депакіну та карбамазепіну в крові та мозку білих щурів при їх введенні нетолерантним і толерантним тваринам ( $M \pm m$ ;  $n = 6$ )**

Досліджувані препарати	Вміст антиконвульсантів					
	кров, мкг/мл		мозок, мкг/г			
	нетолерантні	толерантні	ліва півкуля		права півкуля	
			нетолерантні	толерантні	нетолерантні	толерантні
Депакін	220,78±10,57	0	31,04±2,78	0	33,63±2,47	0
Карбамазепін	51,63±1,51	0,026±0,001*	56,61±3,70	0,13±0,03*	59,38±3,88	0,18±0,04*

Примітка: \* – достовірна різниця по відношенню до нетолерантних тварин

та карбамазепіну відтворювалося наступним чином. Спочатку були встановлені ефективні протисудомні дози депакіну та карбамазепіну на моделі корозолових судом, які становили відповідно 155 мг/кг та 125 мг/кг. Після цього трьома групами тварин вводили антиконвульсанти один раз на добу. Першій групі тварин на 5-у добу через 1 год після останнього введення антиконвульсанта вводилася тестова судомна доза коразолу. Друга група тварин тестувалася таким же чином через 10 діб щоденного введення антиконвульсантів, а третя група – на 14 добу. В результаті було встановлено, що через 14 діб щоденного введення антиконвульсантів спостерігалася редукція їх антикорозолової дії, тобто формувалася толерантність до протисудомного впливу депакіну та карбамазепіну.

Функціональний стан активності ферментів  $P_{450}$  оцінювався за впливом досліджуваних антиконвульсантів на латентний період і тривалість гексеналового сну при його внутрішньоочеревинному введенні білим мишам у дозі 100 мг/кг [13].

Ідеологія цього підходу полягає в тому, що барбітурати (зокрема, гексенал) метаболізуються за участю ферментів системи  $P_{450}$ . Тому зниження або підвищення активності цих ферментів відображається на тривалості гексеналового сну, що

дає можливість говорити про індукцію або інгібування  $P_{450}$  при дії досліджуваного препарату.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився за допомогою програмного пакету «StatSoft Statistica 6.0» із використанням t-критерію Стьюдента. Достовірними відмінності вважались при  $P \leq 0,05$  [10].

### Результати та їх обговорення

Отримані результати показали, що при одноразовому внутрішньоочеревинному введенні депакіну препарат визначався в тканинах головного мозку з помірною біодоступністю. Співвідношення кров/мозок складає 7:1. При цьому не спостерігалися відмінності в розподілі депакіну в лівій і правій півкулях мозку (табл. 1).

Депакін, введений тваринам, толерантним до протисудомної дії цього препарату, не визначався в крові і тканинах лівої і правої півкулі головного мозку (табл. 1).

Отже, толерантність до дії депакіну пов'язана з тим, що при цьому феномені препарат не потрапляє в тканини мозку і тому, природньо, не може впливати на свою біологічну (фармакологічну) мішень, що клінічно реєструється як терапевтична резистентність.

Припинення надходження депакіну в мозок у толерантних тварин не можна пояснити змі-

нами проникності гематоенцефалічного бар'єру або транспортних систем крові, оскільки у толерантних тварин препарат не виявляється в крові навіть у вигляді слідів. Можна припустити, що депакін є індуктором ферментів системи  $P_{450}$  і тому при його тривалому введенні препарат повністю метаболізується, в зв'язку з чим не виявляється ні в крові, ні в мозку толерантних тварин.

Вказане припущення підтверджується результатами дослідів по оцінці впливу депакіну на функціональний стан ферментативної системи  $P_{450}$ . При цьому встановлено, що при одноразовому введенні депакіну тривалість гексеналового сну знижується з  $51,1 \pm 0,8$  до  $44,8 \pm 2,0$  хв ( $P < 0,05$ ), тобто на 14% (табл. 2). Ще в більшій мірі тривалість гексеналового сну при дії депакіну знижується у толерантних тварин (з  $51,1 \pm 0,8$  до  $29,0 \pm 5,0$  хв), а саме на 43% (табл. 2). Ці дані є підставою для твердження про те, що депакін при тривалому введенні проявляє властивості сильного індуктора  $P_{450}$ , перевищуючи цю активність в 3 рази по відношенню до однократного введення препарату нетолерантним тваринам.

Отримані дані показують задовільне співпадання відсутності надходження депакіну в мозок у толерантних тварин з підвищенням функціональної ак-

Таблиця 2

**Вплив депакіну та карбамазепіну на гексеналовий сон у нетолерантних і толерантних тварин ( $M \pm m$ ;  $n = 6$ )**

Досліджувані препарати	Латентний період сну, с		Тривалість сну, хв	
	нетолерантні	толерантні	нетолерантні	толерантні
Контроль	109,8 $\pm$ 18,6		51,1 $\pm$ 0,87	
Депакін	100,2 $\pm$ 12,6	156,0 $\pm$ 24,0	44,83 $\pm$ 1,76*	29,0 $\pm$ 5,06*/**
Карбамазепін	60,0 $\pm$ 0,0	132,2 $\pm$ 12,0**	60,17 $\pm$ 7,38	46,6 $\pm$ 2,66

Примітки:

1) \* – достовірна різниця по відношенню до контролю;

2) \*\* –  $P < 0,05$  між нетолерантними та толерантними тваринами.

тивності ферментів системи  $P_{450}$ , що призводить до підсилення метаболізму даного препарату.

Ось чому збільшення дози депакіну для подолання толерантності недоцільне, оскільки може призвести до підсилення побічних ефектів, характерних для депакіну, при відсутності підвищення протисудомної ефективності.

При дослідженні карбамазепіну виявлена його висока біодоступність в тканини мозку. Співвідношення кров/мозок складало 1:1. Міжпівкульних відмінностей надходження карбамазепіну в мозок не виявлено (табл. 1).

При введенні карбамазепіну толерантним тваринам його вміст у крові був у 2000 разів меншим, ніж у нетолерантних, що супроводжується зниженням рівня препарату в тканинах лівої та правої півкуль мозку в 400 разів (табл. 1).

Карбамазепін у крові і мозку толерантних тварин по відношенню до нетолерантних визначається у вигляді слідів, тобто спостерігається така ж картина, як і у випадку депакіну.

Це також може бути пов'язано з тим, що карбамазепін проявляє властивості індуктора  $P_{450}$ , особливо при порівнянні його впливу на тривалість гексеналового сну у толерантних тварин по відношенню до нетолерантних. Хоча цей ефект був виражений менш рельєфно, ніж у депакіну, але при цьому спостерігалось достовірне підвищення латентного періоду і тенденція до зниження тривалості гексеналового сну у тварин, толерантних до дії карбамазепіну (табл. 2).

На підставі отриманих даних можна прогнозувати, що збільшення дози карбамазепіну з метою подолання толерантності не буде сприяти підвищенню

його протисудомної ефективності.

#### ВИСНОВКИ

1. У тварин, толерантних до протисудомної дії депакіну, цей препарат у крові і мозку, з урахуванням чутливості методу, не виявляється. Депакін знижує тривалість гексеналового сну, що свідчить про його властивості індуктора  $P_{450}$ . У толерантних тварин цей ефект у 3 рази вищий, ніж у нетолерантних.

2. У тварин, толерантних до дії карбамазепіну, вміст його в мозку в 400 разів, а в крові в 2000 разів нижчий, ніж у нетолерантних. При цьому проявляються властивості індуктора  $P_{450}$ .

3. Отримані результати дозволяють прогнозувати, що збільшення дози депакіну чи карбамазепіну з метою подолання терапевтичної резистентності не приведе до підвищення протисудомної ефективності.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Арчаков А.И., Лисица А.В., Петушкова Н.А., Карузина И.И. // Клиническая медицина. – 2008. – №2. – С. 4-7.
2. Арчаков А.И., Лисица А.В., Петушкова Н.А., Карузина И.И. // Клиническая медицина. – 2008. – №3. – С. 4-6.
3. Громов Л.А. // Рациональная фармакотерапия. – 2011. – №2. – С. 13-17.
4. Громов Л.О., Черноштан К.О., Евтушенко О.О. // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2008. – №1-3. – С. 31-35.
5. Громов Л.О., Черноштан К.О., Евтушенко О.О. // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2009. – №1 (8). – С. 3-8.
6. Громов Л.О., Черноштан К.О., Евтушенко О.О. // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2008. – №1. – С. 8-12.

7. Карлов В.А. // Журн. неврол. и психиатрии. – 2008. – №10. – С. 75-81.
8. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайретдінова Г.А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. – К., 2002. – 155 с.
9. Козловський В.Л. // Журн. неврол. и психиатрии. – 2009. – №1. – С. 85-89.
10. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе. – К.: Морион, 2002. – 640 с.
11. Проблемы лечения фармакорезистентной эпилепсии // Здоров'я України. – 2008. – №12/1. – С. 41.
12. Савельева М.И., Сычев Д.А., Казаков Р.Е. и др. // Клиническая медицина. – 2008. – №11. – С. 22-28.
13. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – 352 с.
14. Gaviraghi G., Barnaby R.J., Pellegatti M. Pharmacokinetic Challenges in Lead Optimization. – Verona, 2002. – 324 p.
15. Testa B., Waterbeemd H., Folkers G., Guy R. Pharmacokinetic Optimization in Drug Research. – Zuerich: Verlag Helvetica Chimica Acta, 2001. – 655 p.

#### ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ДЕПАКІНУ ТА КАРБАМАЗЕПІНУ

О.Д.Мовчан

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

Ключові слова: толерантність; депакін; карбамазепін; індуктивний вплив; кров; мозок;  $P_{450}$

Показано, що внутрішньоочеревинне введення депакіну (155 мг/кг) і карбамазепіну (125 мг/кг) впродовж 14 днів призводить до розвитку толерантності до їх протисудомної дії на моделі коразолових судомних станів. Методом високоефективної рідинної хроматографії встановлено, що в крові і тканинах головного мозку білих щурів, толерантних до протисудомної дії депакіну та карбамазепіну, вміст цих препаратів не визначається. Це може бути пов'язано з підвищенням індуктивного впливу на активність  $P_{450}$ , що спостерігається у тварин, толерантних до депакіну та карбамазепіну. Виражене зниження рівня депакіну і карбамазепіну в мозку толерантних тварин пояснює причину формування терапевтичної резистентності до їх протисудомної дії. У зв'язку з тим, що в цих умовах депакін і карбамазепін проявляють властивості індукторів  $P_{450}$  навряд чи доцільно підвищувати дозу цих препаратів для подолання терапевтичної резистентності.

#### ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ДЕПАКИНУ И КАРБАМАЗЕПИНУ

Е.Д.Мовчан

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины»

Ключевые слова: толерантность; депакин; карбамазепин; индуктивное влияние; кровь; мозг;  $P_{450}$

Показано, что внутрибрюшинное введение депакина (155 мг/кг) и карбамазепина (125 мг/кг) в течение 14 дней приводит к развитию толерантности к их противосудорожному действию на модели коразоловых судорожных состояний. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии установлено, что в крови и тканях головного мозга белых крыс, толерантных к противосудорожному действию депакина и карбамазепина, содержание этих препаратов не определяется. Это может быть связано с повышением индуктивного влияния на активность  $P_{450}$ , что наблюдается у животных, толерантных к депакину и карбамазепину. Выраженное снижение уровня депакина и карбамазепина в мозге толерантных животных объясняет причину формирования терапевтической резистентности к их противосудорожному действию. В связи с тем, что в этих условиях депакин и карбамазепин проявляют свойства индукторов  $P_{450}$  вряд ли целесообразно повышать дозу этих препаратов для преодоления терапевтической резистентности.

Адреса для листування: 03057, м. Київ,  
вул. Ежена Потье, 14. Тел. (44) 456-92-27.  
E-mail: elenapharm2012@mail.ru.

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

Надійшла до редакції 26.11.2012 р.

## ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”

1. До розгляду приймаються статті, які не були опубліковані раніше, та ті, які не знаходяться на розгляді щодо публікації в інших видавництвах.

2. Відповідальність за достовірність та оригінальність матеріалів несуть автори.

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

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

5. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті:

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

5.2. Матеріали та методи (Пацієнти та методи).

5.3. Результати та їх обговорення. Містяться результати досліджень, зроблених автором.

5.4. Висновки.

5.5. Перелік використаної літератури, розташованої за алфавітом (спочатку кирилиця, потім – латинський шрифт).

6. Стаття супроводжується трьома рефератами українською, російською та англійською мовами у вигляді розширеної анотації обсягом 200-220 слів. Реферати повинні містити індекс УДК, назву статті, ініціали та прізвища всіх авторів, назву установ (-и). Оскільки реферати виконують функцію незалежного від статті джерела інформації, вони мають бути інформативними (не містити лише загальні фрази), змістовними, структурованими (повторювати логіку описання результатів у статті), лаконічними і чіткими, з переконливими формулюваннями.

7. Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw 13; діаграми та рисунки – у форматі Excel або Corel Draw 13; рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300-600 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічного матеріалу повинна становити 5,5 см, 11,5 см або 17,4 см.

8. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

9. Рисунки та підписи до них виконують окремо один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотному боці

кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а при необхідності – верх і низ.

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

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

12. Усі матеріали подаються до редакції на електронному (у форматі MS Word) та паперовому носії (два екземпляри) і супроводжуються експертним висновком, який дозволяє відкрити публікацію. Другий екземпляр статті підписується всіма авторами.

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

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

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

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

16. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.

17. При отриманні статті, яка оформлена з порушенням цих правил, редакція залишає за собою право статтю не реєструвати, не рецензувати та не повертати авторам, про що їх сповіщає.

18. Статті, відіслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання.

19. Відмова від публікації може не супроводжуватись поясненням причини і не може вважатись негативним висновком щодо наукової або практичної цінності роботи.

# ЗМІСТ

## КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

ОСОБЛИВОСТІ ХРОНОПАТОЛОГІЇ І ХРОНОТЕРАПІЇ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ М.П.Тимофєєв, С.М.Дроговоз .....	4-9
ПЕРСПЕКТИВИ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ АЛІСКІРЕНУ І НЕБІВОЛОЛУ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇХ ХІМІЧНОЇ ВЗАЄМОДІЇ В.К.Гринь, С.М.Лящук, О.С.Нальотова.....	10-15
РОЗРОБКА МЕТОДИЧНИХ ПІДХОДІВ ДО СТВОРЕННЯ СТАНДАРТНИХ ОПЕРАЦІЙНИХ ПРОЦЕДУР НА МІСЦІ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ В.Є.Доброва, К.О.Зупанець, К.Л.Ратушна .....	16-20
ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ ПРОЦЕСНОГО ПІДХОДУ ЯК ФАКТОР ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ УПРАВЛІННЯ КЛІНІЧНИМИ ВИПРОБУВАННЯМИ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ М.І.Сидоренко, О.В.Посилкіна .....	21-29
ДОСВІД ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ПІДГОТОВКИ ПРОВІЗОРІВ З ПИТАНЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ М.В.Слабий.....	30-32
ФАКТОРИ, ЩО СПРИЧИНЯЮТЬ ВИНИКНЕННЯ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ФАРМАКОКОРЕКТОРІВ БОЛЮ С.М.Дроговоз, В.Д.Лук'янчук, Б.С.Шейман, О.В.Матвєєва, А.В.Кононенко.....	33-36

## ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАМОНІЄВИХ СОЛЕЙ 3-ОКСАМОЇЛЗАМІЩЕНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ М.В.Зупанець, С.М.Дроговоз, С.Г.Ісаєв, М.М.Сулейман .....	38-41
ВПЛИВ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 НА ГІСТОСТРУКТУРУ НИРОК ТА ПЕЧІНКИ ІНТАКТНИХ ЩУРІВ К.Г.Щокіна .....	42-47
СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ ДІЇ ГОМЕОПАТИЧНИХ ГРАНУЛ НА ОСНОВІ СУРФАКТАНТУ ТВАРИННОГО ПОХОДЖЕННЯ Л.В.Яковлева, С.А.Гращенкова, А.В.Шереметьєва.....	48-51
ОЦІНКА ПРОТИШЕМІЧНОЇ ДІЇ АДЕМОЛУ ЗА МОРФОМЕТРИЧНИМИ ЗМІНАМИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА О.А.Ходаківський, С.В.Павлов, Н.В.Бухтіярова.....	52-56

## ФАРМАКОКІНЕТИКА

РОЗРОБКА УМОВ АНАЛІТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ОТРУЄНЬ ПАРОКСЕТИНОМ С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.І.Степаненко, В.П.Мороз, І.А.Сокурєнко.....	58-61
ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ДЕПАКІНУ ТА КАРБАМАЗЕПІНУ О.Д.Мовчан .....	62-65

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ” .....	66
--	----

# CONTENTS

PECULIARITIES OF CHRONOPATHOLOGY AND CHRONOTHERAPY OF PEPTIC ULCER M.P.Timofeev, S.M.Drogovoz.....	4-9
PROSPECTS OF THE COMBINED APPLICATION OF ALISKIREN AND NEBIVOLOL IN ARTERIAL HYPERTENSION AND POSSIBILITY OF THEIR CHEMICAL INTERACTION V.K.Grın, S.M.Lyashchuk, O.S.Nalyotova.....	10-15
DEVELOPMENT OF METHODOLOGICAL APPROACHES TO STANDARD OPERATIONAL PROCEDURES DESIGN IN CLINICAL SITES V.Ye.Dobrova, K.O.Zupanets, K.L.Ratushna.....	16-20
THE PROCESS APPROACH IMPLEMENTATION AS THE EFFECTIVENESS IMPROVING FACTOR FOR MANAGING CLINICAL TRIALS OF NEW MEDICINES M.I.Sydorenko, O.V.Posylkina.....	21-29
THE EXPERIENCE OF POSTGRADUATE TRAINING OF PHARMACISTS IN PHARMACEUTICAL PROPHYLAXIS M.V.Slabyy.....	30-32
THE FACTORS CAUSING SIDE EFFECTS OF PAIN PHARMACOCORRECTORS S.M.Drogovoz, V.D.Lukyanchuk, B.S.Sheiman, O.V.Matveeva, A.V.Kononenko.....	33-36
SYNTHESIS AND THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF D-(+)-GLUCOSYL AMMONIUM SALTS OF 3-OXAMOIL SUBSTITUTED N-PHENYLANTHRANILIC ACID M.V.Zupanets, S.M.Drogovoz, S.G.Isaev, M.M.Suleiman.....	38-41
THE EFFECT OF THE RECOMBINANT ANTAGONIST OF INTERLEUKIN-1 RECEPTORS ON THE HISTOSTRUCTURE OF THE KIDNEYS AND LIVER OF INTACT RATS K.G.Shchokina.....	42-47
THE SCREENING RESEARCH OF THE ANTI-EXUDATIVE ACTION OF HOMEOPATHIC GRANULES BASED ON THE SURFACTANT OF THE ANIMAL ORIGIN L.V.Yakovleva, S.A.Grashchenkova, A.V.Sheremeteva.....	48-51
ESTIMATION OF ANTI-ISCHEMIC EFFECT OF ADEMOL BY MORPHOMETRIC CHANGES UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION O.A.Khodakivsky, S.V.Pavlov, N.V.Buchtiyarova.....	52-56
DEVELOPMENT OF THE ANALYTICAL DIAGNOSTICS CONDITIONS OF PAROXETINE POISONINGS S.V.Bayurka, S.A.Karpushina, V.I.Stepanenko, V.P.Moroz, I.A.Sokurenko.....	58-61
PHARMACOKINETIC MECHANISMS FOR DEVELOPMENT OF TOLERANCE TO DEPAKIN AND CARBAMAZEPINE O.D.Movchan.....	62-65

# СОДЕРЖАНИЕ

ОСОБЕННОСТИ ХРОНОПАТОЛОГИИ И ХРОНОТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ М.П.Тимофеев, С.М.Дроговоз.....	4-9
ПЕРСПЕКТИВЫ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЛИСКИРЕНА И НЕБИВОЛОЛА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ХИМИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В.К.Гринь, С.Н.Лящук, О.С.Налётова.....	10-15
РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К СОЗДАНИЮ СТАНДАРТНЫХ ОПЕРАЦИОННЫХ ПРОЦЕДУР НА МЕСТЕ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ В.Е.Доброва, Е.А.Зупанец, К.Л.Ратушная.....	16-20
ИМПЛЕМЕНТАЦИЯ ПРОЦЕССНОГО ПОДХОДА КАК ФАКТОР ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИМИ ИСПЫТАНИЯМИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ М.И.Сидоренко, О.В.Посылкина.....	21-29
ОПЫТ ПОСЛЕДИПЛОМНОЙ ПОДГОТОВКИ ПРОВИЗОРОВ ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ М.В.Слабый.....	30-32
ФАКТОРЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ФАРМАКОКОРРЕКТОРОВ БОЛИ С.М.Дроговоз, В.Д.Лукьянчук, Б.С.Шейман, Е.В.Матвеева, А.В.Кононенко.....	33-36
СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ 3-ОКСАМОИЛЗАМЕЩЕННЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ М.В.Зупанец, С.М.Дроговоз, С.Г.Исаев, М.М.Сулейман.....	38-41
ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 НА ГИСТОСТРУКТУРУ ПОЧЕК И ПЕЧЕНИ ИНТАКТНЫХ КРЫС Е.Г.Щекина.....	42-47
СКРИНИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИЭКССУДАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ГРАНУЛ НА ОСНОВЕ СУРФАКТАНТА ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ Л.В.Яковлева, С.А.Гращенко, А.В.Шереметьева.....	48-51
ОЦЕНКА ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АДЕМОЛА ПО МОРФОМЕТРИЧЕСКИМ ИЗМЕНЕНИЯМ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА А.А.Ходаковский, С.В.Павлов, Н.В.Бухтиярова.....	52-56
РАЗРАБОТКА УСЛОВИЙ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОТРАВЛЕНИЙ ПАРОКСЕТИНОМ С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.И.Степаненко, В.П.Мороз, И.А.Сокуренько.....	58-61
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ДЕПАКИНУ И КАРБАМАЗЕПИНУ Е.Д.Мовчан.....	62-65

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

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу "Клінічна фармація". Тел./факс (57) 706-30-63. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua  
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 40701; для підприємств — 40702

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

Підписано до друку 10.06.2013 р. Формат 60x84 1/8  
Папір офсетний. Друк офсетний  
Умовн. друк. арк. 7,91. Обліков.-вид. арк. 9,15  
Тираж 130 прим.