

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

Рік заснування – 1997

КЛІНІЧНА
ФАРМАЦІЯ



CLINICAL
PHARMACY



КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦИЯ

2014 – том 18, №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, 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, 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.Гриздуб, Л.О.Громов, І.Б.Демченко, Н.В.Дєдух, З.Д.Димитрова (Болгарія), Т.Г.Калинюк, М.О.Ляпунов, В.І.Мамчур, В.С.Мерцалов, Б.В.Михайлов, J.Mircheva (Belgium), М.А.Мохорт, С.В.Нальотов, Ю.С.Рудик, А.С.Свінціцький, В.О.Усенко, М.Hartmann (Germany), М.Б.Шегедин, М.І.Яблчанський, О.О.Яковлева

У черговому номері журналу представлена оригінальна стаття з результатами дослідження впливу блокаторів рецепторів до ангіотензину II на прогноз серцево-судинних подій у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2 типу. Висвітлені питання переносимості різних фармакотерапевтичних схем лікування гіпертонічної хвороби, наслідків лікування туберкульозу легень залежно від поліморфізму гена системи цитохрому P₄₅₀. Наданий аналіз вартості протиглаукомної терапії для вибору ефективного та доступного лікування. Наведені матеріали з доклінічних досліджень нових лікарських препаратів та біологічно активних речовин, запропоновані підходи до мультивекторного пошуку перспективних рослинних об'єктів для нових лікарських засобів.

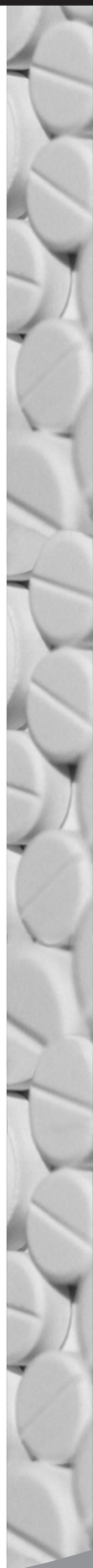
Для науковців, лікарів, провізорів, клінічних провізорів, організаторів системи охорони здоров'я.

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол №1 від 10.09.2014 р.)

Журнал "Клінічна фармація" включений до затвердженого ВАК України переліку наукових фахових видань України для опублікування результатів дисертаційних робіт з фармацевтичних та медичних наук (затверджено постановою президії ВАК України від 14.10.2009 р. №1-05/4)

Журнал «Клінічна фармація» входить у реферативну базу даних Національної бібліотеки України ім. В.І.Вернадського, Українського реферативного журналу «Джерело», Chemical Abstracts Service (USA), ВИНІТИ РАН та включений до наукометричної бази eLIBRARY.RU.

Клінічна фармакологія та фармакотерапія



UDC 615.224:[616.379-008.64+616.12-005.4]

THE EFFECT OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKER VALSARTAN ON THE LEVEL OF CIRCULATING ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS IN DIABETIC PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

O.O.Kremzer

Zaporizhzhia State Medical University

Key words: coronary heart disease; diabetes; heart failure; endothelial progenitor cells; valsartan

Reduction of circulating endothelial progenitor cells (EPCs) are considered as strong and robust biomarkers for prediction of cardiovascular outcomes in both chronic heart failure and diabetic populations. The aim of this study was to assess the effect of angiotensin II receptor blocker valsartan on the circulating level of endothelial progenitor cells in patients with ischemic chronic heart failure and type two diabetes mellitus (T2DM). The study population was structured retrospectively after determining coronary artery disease by multispiral computed tomography / contrast enhanced angiography in 126 subjects with chronic heart failure. Blood samples were taken at baseline before valsartan given and in 52 weeks after study entry. Endothelial progenitor cell populations were phenotyped by flow cytofluorimetry by means of monoclonal antibodies labeled with fluorochromes. Proangiogenic circulating EPCs were identified as CD45⁺CD34⁺, CD133, CD309 (VEGFR2), and Tie-2 antigens were also determined to identify subpopulations of EPCs coexpressing CD14 antigen. All subjects were distributed into two cohorts depending on daily doses of valsartan. Low (80-160 mg daily orally) and high doses (240-320 mg daily orally) of valsartan were used, and they were adjusted depending on achievement of the blood pressure level less than 140/80 mm Hg. The finding may suggest that the positive effect of valsartan on the endothelial function might be implemented by involving EPCs in reparative processes of vasculature in subjects with ischemic chronic heart failure with T2DM and thereby to improve the long-term prognosis in this patient population. The change from baseline in CD34⁺ subset of EPCs (frequencies and absolute values) was not significantly different between treatment cohorts. There was a significant increase of the circulating level of CD14⁺CD309⁺ cells in two patient cohorts. But more prominent change of CD14⁺CD309⁺ cells was observed in subjects who were given valsartan in high daily doses when compared with persons who were included into the cohort with low daily doses of the drug (P<0.05). Therefore, both frequencies and absolute values in CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ were increased significantly in patients who were treated with high doses of valsartan only. A positive influence of angiotensin II receptor blocker valsartan in escalation doses on bone marrow-derived EPCs phenotyped as CD14⁺CD309⁺ and CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ in patients with ischemic chronic heart failure and T2DM has been found.

Type two diabetes mellitus (T2DM) is the most common cause of early manifestation of atherosclerosis and chronic heart failure that leads to increased cardiovascular morbidity and mortality [10]. It has been suggested that progression of atherosclerosis and myocardial dysfunction in T2DM patients may be related to endothelial dysfunction, that, probably, is mediated by suppression of the bone marrow-derived endothelial progenitor cells (EPCs) level in circulation, as well as decrease of the functional activity of EPCs [4, 15]. It has been previously found that EPC with the hematopoietic origin and the phenotype of CD34⁺CD45⁻ are actively involved in angiogenesis, neovascularization, and tissue repair

[13, 15]. Decrease in the population of circulating CD34⁺CD45⁻ cells in patients with coronary heart disease (CHD), peripheral artery disease and dyslipidemia is associated with both severity of atherosclerotic lesions and severity of the arterial endothelial dysfunction [8, 12, 19]. However, circulating EPCs are considered as strong and robust biomarkers for prediction of cardiovascular outcomes in some populations, such as CAD and T2DM [4]. However, the most reliable prognostic indicators were not CD34⁺ EPA (CD45⁺CD34⁺ and CD45⁻CD34⁺), but EPA with potentially proangiogenic qualities with phenotypes CD14⁺CD309⁺ and CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ [1]. Thus, proangiogenic EPA can be considered as early markers of the benefici-

al effects of different modes of therapy in relation to short-term and long-term prognosis.

The aim of this study was to assess the effect of angiotensin II receptor blocker valsartan on the circulating level of endothelial progenitor cells in patients with ischemic chronic heart failure in combination with type two diabetes mellitus (T2DM).

Materials and Methods

The study population was structured retrospectively after determining coronary artery disease by multispiral computed tomography / contrast enhanced angiography or X-ray contrast angiography in 126 subjects with CHF (I-II functional class, NYHA classification). All patients gave voluntary written informed consent to participate in the study. Exclusion criteria were left ventricular ejection fraction

(LVEF) \leq 40 %; severe kidney and liver diseases, which may affect the clinical outcome; unstable angina, myocardial infarction, or intracranial hemorrhage within 30 days prior to the study; the level of plasma creatinine above 440 mmol/l; the glomerular filtration rate (GFR) $<$ 35 mL/min/m²; the body mass index above 30 kg/m²; hemodynamically significant tachyarrhythmias; valvular heart disease; hyperthyroidism; all cardiovascular ischemic events occurred during three months preceding the beginning of the research; cancer; cardiac pacemakers; pregnancy.

Contrast-Enhanced Spiral Computed Tomography Angiography

In order to verify the nature of a coronary disease patients underwent multispiral computed tomography-angiography and/or angiography. The CHD diagnosis was considered to be determined with the presence of angiographic studies performed previously and not older than 6 months in the absence of new cardiovascular events during this period and availability of results of the procedure for quantitative analysis. The coronary artery wall structure, as well as geometric and compositional parameters of atheromas were measured by contrast spiral CT on a "Somatom Volume Zoom" scanner (Siemens, Erlangen, Germany) with 2 rows of detectors during breath holding at the end of exhalation. After a preliminary scanning introduction of non-ionic contrast "Omnipak" (Amersham Health, Ireland) used to obtain optimal images of the coronary arteries was performed. For the reconstruction of images axial tomographic slices with the width of 0.6 mm were used. Coronary artery calcification was quantified by calculating the Agatston index [3]. Besides, the presence of calcified atheromas, but not calcified atherosclerotic plaques of high and low density, respectively, was determined according to the traditional methods [2, 7].

Echocardiography Examination

According to recommendations of the American Society of Echocardiography, standard transthoracic echocardiography in B-mode was performed on an ACUSON S30 scanner (Siemens, Erlangen, Germany) using a transducer with a frequency of 2.5-5 MHz. End-diastolic and end-systolic LV volumes were obtained using a two-dimensional reference sector according to the Simpson method, and the LV ejection fraction (LVEF) was calculated according to the conventional methods [20].

Evaluation of the glomerular filtration rate

Evaluation of the glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the MDRD formula [15].

Calculation of the cardiovascular risk value

Calculation of the 10-year cardiovascular risk in the patients studied was performed according to the Framingham scale of the total cardiovascular risk (2008) using the on-line calculator.

Measurement of circulating levels of biological markers

Blood samples were taken at baseline, prior to application of valsartan and 52 weeks after the start of the study. All serum samples were placed in tubes containing EDTA for subsequent analysis by flow cytometry. After collection of the blood for analysis all samples were placed in chilled test-tubes and immediately centrifuged at the rotation speed of 6000 rpm. After centrifugation the serum was encoded and stored in a refrigerator at -70°C until use.

The level of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was measured using a "AU640" nephelometric technique analyzer (Olympus Diagnostic Systems Group, Japan). The content of uric acid in the blood serum was determined by the enzymatic method. The concentrations of total cholesterol (TC) and high density lipoprotein (HDL) cholesterol were determined by an "AU640" analyzer (Olympus Dia-

gnostic Systems Group, Japan). Low-density lipoproteins (LDL) were calculated using the Friedewald formula [11]. Microalbuminuria was verified as the loss of albumin in the range of 30-300 mg/day.

Phenotyping of EPC populations was carried out by the flow cytometry using monoclonal antibodies labeled with fluorochromes, FITC (fluorescein isothiocyanate) or double-labeled FITC/PE (phycoerythrin) (BD Biosciences, USA), antigens CD45, CD34, CD14, Tie-2 and SD309 (VEGFR2) according to the HD-FACS methodology (High-Definition Fluorescence Activated Cell Sorter) with mandatory removal of erythrocytes with the lysing buffer according to the protocol of ISHAGE gating [21]. For each sample 500000 events were analyzed. Circulating EPC were defined as CD45⁻CD34⁺. To identify subpopulations of EPC co-expressing antigen CD14, antigens SD309 (VEGFR2) and Tie-2 were determined additionally. The results of scattergrams obtained in the longitudinal and transverse dispersal of the laser beam in the flow cytometer were analyzed using the Boolean principles for double or triple positive events. The total number of identified cells was standardized with respect to the concentration of circulating CD45⁺ mononuclear cells.

Researchers strictly adhered to all the requirements for clinical trials according to the Helsinki Declaration of Human Rights (1964), the Conference on Harmonization Good Clinical Practice (GCP-ICH), Council of Europe Convention on protection of human rights and dignity in relation to the application of achievements of biology and medicine, the Convention on human rights and biomedicine, including the Additional Protocol to the Convention on biomedical research and legislation of Ukraine.

Statistical Analysis

All the statistical analyses were performed in SPSS for Windows v. 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA,

2011). Continuous variables are presented as mean \pm SD, mean and 95% CI or median and the interquartile range. Categorical variables are expressed as frequencies and percentage. An independent group t-test was used to compare all the interval parameters matching the criteria of normality and homogeneity of variance. For interval parameters that fail to match these criteria the non-parametric Mann-Whitney test was used to compare variables. Categorical variables and frequencies were compared using χ^2 test and Fisher exact test of independence. SUA frequencies were normally distributed (using the Kolmogorov-Smirnov test), and data were not positively skewed. Frequencies of CMCs and hs-CRP concentrations were not distributed. The data, however, were not transformed. A calculated difference of $P < 0.05$ was considered to be significant.

General characteristics of the patients participating in the study are presented in Table 1. The group studied was represented predominantly by male (62.8%) aged 58.34 ± 9.60 years old. Among the comorbidities and comorbid conditions there were a moderate hypertension (65.1%), dyslipidemia (51.2%), microalbuminuria (34.9%), and smoking (18.6%). Premature coronary artery disease in the family history was recorded in 10.5% of the patients. The estimated value of the total 10-year cardiovascular risk was 16%-27% ($M = 23\%$). Calcified atheromas ($n = 56$) were detected in 96% of the patients, noncalcified and low and high densities atheromas were found in 24.4% and 17.4%, respectively. The median of the Agatston index was 586 (95% CI = 401-838). Single-, two- and multivessel coronary artery disease was determined in 30.3% 25.6% and 44.2% of the patients, respectively. All patients with ischemic CHF were treated in accordance with the current clinical guidelines, namely diet, lifestyle modification and drug therapy that included angiotensin II

receptor blocker valsartan, β -blocker bisoprolol in target doses (10 mg/day), aspirin or other antiplatelet agents, a loop diuretic, statins and metformin, if necessary. Among the patients selected there were no persons requiring additional prescription of insulin or other antidiabetic medicines, except metformin.

The patients were divided into two groups depending on the daily dose of valsartan. Relatively low (80-160 mg per day) and high (240-320 mg daily) doses of valsartan were adjusted according to the achievement of the blood pressure level less than 140/80 mm Hg as 63.0% and 67.5% of the patients in both groups had a mild hypertension. Furthermore, microalbuminuria was detected in 37.0% and 32.5% of the patients, respectively. Both groups under study were matched in the frequency of cardiovascular risk factors, the body mass index, systolic and diastolic blood pressure, left ventricular ejection fraction, the heart rate, serum creatinine, glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), uric acid and GFR. Increase in the concentration of hs-CRP, as well as decrease of LDL cholesterol levels were found in the patients with chronic heart failure and type 2 diabetes receiving high doses of valsartan compared to the patients who received valsartan in lower doses. Medians of the 10-year total cardiovascular risk were 22% and 24% for both groups of the patients with low and high daily dose of valsartan, respectively. The number of coronary arteries with the atheromas documented, as well as characteristics of the latter were comparable for both groups of the patients. There were no significant differences between the groups of the patients with chronic heart failure and type 2 diabetes in relation to the dynamics of blood pressure. In all patients with arterial hypertension in both groups the target blood pressure (less than 140/80 mm Hg) was achieved. Diuretics were added to the treat-

ment regimen in 10.9% and 10.0% of cases, respectively. The mean systolic and diastolic blood pressure in both groups of patients in week 52 after the start of the study was $132 \pm 4/73 \pm 3$ mmHg and $134 \pm 4/75 \pm 4$ mmHg ($p = 0.66$).

Analysis of the results showed no significant changes in the content of the EPC with the phenotypes of CD45⁺CD34⁺, and CD45⁺CD34⁺, CD14⁺CD309⁺ and CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ between groups of the patients at baseline prior to the prescription of valsartan (Table 2). The nature of the effect of treatment with valsartan in different daily doses on the level of circulating EPC is shown in Table 3. As seen from the Table, the change in the total number of CD34⁺ of EPC in two groups of the patients during the observation period has no statistically significant character ($p > 0.2$ for all cases). In contrast, there was a significant increase in the level of circulating CD14⁺CD309⁺ EPC by the end of week 52 of the therapy in two groups of patients. However, a more pronounced dynamics was observed in patients receiving valsartan in high daily doses ($p < 0.05$). Thus, the content of valsartan provided a distinct dose-dependent effect on circulating levels of pro-angiogenic EPC with the phenotypes of CD14⁺CD309⁺ and CD14⁺CD309⁺Tie2⁺, while CD34⁺ pool of EPC did not undergo significant changes within the whole observation period.

Results and Discussion

It has been determined that EPC derived from the bone marrow and less often from peripheral tissues maintain the integrity of the vascular endothelium, as well as participate in vascular repair, angiogenesis and revascularization [22]. The number of circulating EPC increases in response to ischaemia and usually decreases with asymptomatic atherosclerosis, stable angina, type 2 diabetes, dyslipidemia, obesity [5, 8, 17, 18]. According to the findings of the experimental studies, EPC with the phenotypes of CD14⁺CD309⁺ and

Table 1

General characteristics of patients under research

Parameters	T2DM patients with CHF			P value
	All patients (n=86)	Cohort with a low daily dose of valsartan (n=46)	Cohort with a high daily dose of valsartan (n=40)	
Age, years	58.34±9.60	57.98±8.12	59.32±7.55	0.52
Male, n (%)	54 (62.8%)	28 (60.9%)	26 (65.0%)	0.58
Framingham General Cardiovascular Risk, %	23 (16-27)	22 (17 – 25)	24 (16 – 30)	0.001
Arterial hypertension, n (%)	56 (65.1%)	29 (63.0%)	27 (67.5%)	0.48
Dyslipidemia, n (%)	44 (51.2%)	24 (52.2%)	20 (50.0%)	0.58
Microalbuminuria, n (%)	30 (34.9%)	17 (37.0%)	13 (32.5%)	0.52
Premature CAD, n (%)	9 (10.5%)	4 (8.7%)	5 (12.5%)	0.048
Smoking, n (%)	16 (18.6%)	10 (21.7%)	6 (15.0%)	0.042
Body mass index, kg/m ²	24.1 (95% CI = 21.6-26.1)	22.5 (95% CI = 20.3-26.0)	25.2 (95% CI = 20.6-27.2)	0.055
eGFR, ml/min/m ²	82.3 (95% CI = 68.7-102.6)	85.4 (95% CI = 70.1-98.2)	82.1 (95% CI = 67.5-01.3)	0.36
HbA1c, %	6.8 (95% CI = 4.1-9.5)	6.69 (95% CI = 4.8-9.32)	6.85 (95% CI = 4.2-9.5)	0.061
Fasting glucose, mmol/L	5.20 (95% CI = 3.3-9.7)	5.16 (95% CI = 3.7-8.8)	5.24 (95% CI = 3.2-9.6)	0.057
Creatinine, μmol/L	72.3 (95% CI = 58.7-92.6)	75.7 (95% CI = 57.1-90.4)	71.2 (95% CI = 56.4-98.9)	0.49
SUA, mmol/L	23.8 (95% CI = 15.8-31.3)	23.4 (95% CI = 15.6-30.1)	23.9 (95% CI = 16.9-31.6)	0.48
hs-CRP, mg/L	4.95 (95% CI = 3.15-9.80)	4.87 (95% CI = 3.66-9.10)	5.22 (95% CI = 3.11-9.93)	0.046
TC, mmol/L	5.1 (95% CI = 3.9-6.1)	5.0 (95% CI = 3.7-6.0)	5.3 (95% CI = 3.8-5.8)	0.12
LDL cholesterol, mmol/L	3.23 (95% CI = 3.11-4.4)	3.31 (95% CI = 3.09-4.28)	3.23 (95% CI = 3.11-4.4)	0.047
HDL cholesterol, mmol/L	0.91 (95% CI = 0.89-1.12)	0.93 (95% CI = 0.90-1.10)	0.90 (95% CI = 0.87-1.12)	0.18
Mean systolic BP, mm Hg	144±8	144±5	146±7	0.44
Mean diastolic BP, mm Hg	84±5	85±4	83±6	0.56
Heart rate, beat per min	71±3	72±4	69±4	0.52
LV EF, %	48.10±0.76	48.50±0.58	48.80±0.34	0.64
CAP, n	56 (95% CI = 31-76)	52 (95% CI = 46-78)	59 (95% CI = 42-79)	0.44
HD-NCP, n	21 (95% CI = 11-46)	19 (95% CI = 13-39)	24 (95% CI = 11-48)	0.63
LD-NCP, n	15 (95% CI = 13-21)	16 (95% CI = 13-20)	13 (95% CI = 11-17)	0.38
Agatston score index	586 (95% CI = 401-838)	579 (95% CI = 466-820)	592 (95% CI = 412-844)	0.60
Coronary arteries with plaques determined				
Single-vessel disease, n (%)	26 (30.3%)	13 (28.3%)	13 (32.5%)	0.058
Two-vessel disease, n (%)	22 (25.6%)	12 (26.1%)	10 (25.0%)	0.62
Multivessel disease, n (%)	38 (44.2%)	21 (45.6%)	17 (42.54%)	0.54
Aspirin, n (%)	81 (94.1%)	43 (93.5%)	38 (95.0%)	0.38
Other antiagregants, n (%)	5 (5.8%)	3 (6.5%)	2 (5.0%)	0.36
Statins, n (%)	56 (65.1%)	29 (63.0%)	27 (67.5%)	0.48
Metformin, n (%)	44 (51.2%)	24 (52.2%)	20 (50.0%)	0.58
Thiazide-like diuretic, n (%)	9 (10.5%)	5 (10.9%)	4 (10.0%)	0.82

Note: CI – confidence interval, T2DM – type 2 diabetes mellitus, eGFR – estimated glomerular filtration ratio, TC – total cholesterol, HbA1c – glycated hemoglobin, LDL – low-density cholesterol, HDL – high-density cholesterol, SUA – serum uric acid, BP – blood pressure, hs-CRP – high sensitive C-reactive protein, LV EF – left ventricular ejection fraction, HD-NCP – high-density noncalcified atherosclerotic plaque, LD-NCP – low-density noncalcified atherosclerotic plaque, CAP – calcified atherosclerotic plaques.

CD14⁺CD309⁺ Tie2⁺ contribute to the restoration of the endothelium of the arteries, and it is the necessary condition for repair of blood vessels [12]. It has been found that reduction in CD14⁺CD309⁺

and CD14⁺CD309⁺ Tie2⁺ of EPC is closely associated with cardiovascular risk factors and has a predictive value for occurrence of adverse cardiovascular outcomes [4, 12]. The present study has tested

the hypothesis that in patients with ischemic CHF in combination with the accompanying type 2 diabetes the level of recovery of circulating EPC can be achieved after prolonged use of angiotensin II recep-

Table 2

**Frequencies and absolute values of circulating mononuclear cells
in the study patient population**

Parameters	T2DM patients with the known CAD			P value
	All patients (n = 86)	Cohort with a low daily dose of valsartan (n=46)	Cohort with a high daily dose of valsartan (n=40)	
CD45 ⁺ CD34 ⁺ , %	2.19 (IQR = 1.76-2.613)	2.14 (IQR = 1.79-2.50)	2.23 (IQR = 1.74-2.751)	0.36
CD45 ⁺ CD34 ⁺ , cells×10 ³ /μL	0.113 (IQR = 0.094-0.119)	0.114 (IQR = 0.095-0.120)	0.113 (IQR = 0.092-0.121)	0.72
CD45 ⁺ CD34 ⁺ ×10 ⁻⁴ , %	1.09 (IQR = 1.00-1.348)	1.07 (IQR = 0.99-1.35)	1.10 (IQR = 0.99-1.365)	0.55
CD45 ⁺ CD34 ⁺ , cells×10 ⁻¹ /μL	0.057 (IQR = 0.053-0.065)	0.055 (IQR = 0.052-0.067)	0.058 (IQR = 0.051-0.068)	0.62
CD14 ⁺ CD309 ⁺ ×10 ⁻⁴ , %	57.00 (IQR = 43.20-81.50)	57.00 (IQR = 41.50-76.90)	58.10 (IQR = 43.50-82.80)	0.52
CD14 ⁺ CD309 ⁺ , cells×10 ⁻¹ /μL	2.96 (IQR = 2.25-4.21)	2.96 (IQR = 2.30-4.24)	2.95 (IQR = 2.22-4.28)	0.80
CD14 ⁺ CD309 ⁺ Tie2 ⁺ ×10 ⁻⁴ , %	5.50 (IQR = 3.05-8.15)	5.53 (IQR = 3.20-8.10)	5.48 (IQR = 3.00-8.20)	0.64
CD14 ⁺ CD309 ⁺ Tie2 ⁺ , cells×10 ⁻¹ /μL	0.270 (IQR = 0.241-0.411)	0.265 (IQR = 0.243-0.410)	0.272 (IQR = 0.240-0.418)	0.71

Note: The values correspond to medians and a interquartile range (IQR) of (25-75)%. Statistical comparisons are made using Mann-Whitney test with significance levels of 0.05 and 0.01 (for 2-tailed).

tor blocker valsartan. It should be noted that the chronic blockade of the renin-angiotensin system had a positive impact on increase of circulating EPC subpopulation with the phenotypes of CD14⁺CD309⁺ and CD14⁺CD309⁺Tie2⁺, while the content of CD34⁺ of EPC did not change. We can assume that valsartan through the Akt-kinase me-

chanism and expression of the transforming growth factor-β can regulate differentiation and EPC mobbing [9, 23]. Indeed, in some earlier studies the association between the reduced EPCs pool and the Akt-kinase activity of the system was observed [22]. The anti-proliferative effect of valsartan is implemented through suppression

of the excessive activity of intracellular signaling systems HIF/p-Akt/p-eNOS/MMP-9, which, in turn, may be associated with increased differentiation and the functional activity of EPCs. At the same time the implementation of the basic mechanisms for this effect is not fully understood. However, the given possibility of in-

Table 3

**Follow-up frequencies and absolute values of circulating mononuclear cells
in treatment cohorts**

Parameters	Cohort with a low daily dose of valsartan (n=46)	Cohort with a high daily dose of valsartan (n=40)
CD45 ⁺ CD34 ⁺ (%) at baseline	2.14 (IQR = 1.79-2.50)	2.23 (IQR = 1.74-2.751)
CD45 ⁺ CD34 ⁺ (%) follow-up	2.12 (IQR = 1.82-2.54)	2.24 (IQR = 1.80-2.93)
CD45 ⁺ CD34 ⁺ (cells×10 ³ /μL) at baseline	0.114 (IQR = 0.095-0.120)	0.113 (IQR = 0.092-0.121)
CD45 ⁺ CD34 ⁺ (cells×10 ³ /μL) follow up	0.118 (IQR = 0.098-0.128)	0.119 (IQR = 0.103-0.132)
CD45 ⁺ CD34 ⁺ ×10 ⁻⁴ (%) at baseline	1.07 (IQR = 0.99-1.35)	1.10 (IQR = 0.99-1.365)
CD45 ⁺ CD34 ⁺ ×10 ⁻⁴ (%) follow-up	1.06 (IQR = 0.97-1.36)	1.11 (IQR = 1.02-1.38)
CD45 ⁺ CD34 ⁺ (cells×10 ⁻¹ /μL) at baseline	0.055 (IQR = 0.052-0.067)	0.058 (IQR = 0.051-0.068)
CD45 ⁺ CD34 ⁺ (cells×10 ⁻¹ /μL) follow up	0.059 (IQR = 0.055-0.066)	0.061 (IQR = 0.055-0.066)
CD14 ⁺ CD309 ⁺ ×10 ⁻⁴ (%) at baseline	57.00 (IQR = 41.50-76.90)	58.10 (IQR = 43.50-82.80)
CD14 ⁺ CD309 ⁺ ×10 ⁻⁴ (%) follow up	73.00 (IQR = 58.20-84.50)*	82.10 (IQR = 65.10-99.30)*
CD14 ⁺ CD309 ⁺ (cells×10 ⁻¹ /μL) at baseline	2.96 (IQR = 2.30-4.24)	2.95 (IQR = 2.22-4.28)
CD14 ⁺ CD309 ⁺ (cells×10 ⁻¹ /μL) follow up	4.92 (IQR = 3.20-6.71)*	5.54 (IQR = 4.22-6.78)*
CD14 ⁺ CD309 ⁺ Tie2 ⁺ ×10 ⁻⁴ (%) at baseline	5.53 (IQR = 3.20-8.10)	5.48 (IQR = 3.00-8.20)
CD14 ⁺ CD309 ⁺ Tie2 ⁺ ×10 ⁻⁴ (%) follow up	5.66 (IQR = 3.35-8.80)	7.08 (IQR = 5.760-11.10)*
CD14 ⁺ CD309 ⁺ Tie2 ⁺ (cells×10 ⁻¹ /μL) at baseline	0.265 (IQR = 0.243-0.410)	0.272 (IQR = 0.240-0.418)
CD14 ⁺ CD309 ⁺ Tie2 ⁺ (cells×10 ⁻¹ /μL) follow up	0.321 (IQR = 0.265-0.476)	0.412 (IQR = 0.370-0.541)*

Note: correspond to medians and a interquartile range (IQR) of (25-75) %. Statistical comparisons are made for each cohort between the values at baseline and follow-up. * – statistically significant changes (P<0.05).

creasing the level of potentially proangiogenic EPCs using valsartan, as well as its ability to provide a dose-dependent effect on circulating levels of the latter may have a serious clinical significance. Probably, it is necessary to conduct a new research in this direction aiming at detailing the nature of the relationship between

the use of valsartan and the functional activity of EPCs, as well as the ability of the drug to improve clinical outcomes in a population of patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus.

CONCLUSIONS

1. In the cohort of patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus valsartan has no signifi-

cant influence on the content of endothelial progenitor cells with CD45⁺CD34⁺ and CD45⁺CD34⁺ phenotypes.

2. Valsartan has the dose-dependent ability to increase the circulating levels of potential proangiogenic endothelial progenitor cells with the phenotypes of CD14⁺CD309⁺ and CD14⁺CD309⁺Tie2⁺.

REFERENCES

1. Березин А., Кремзер А. // *Серце та судини*. – 2013. – №44 (4). – С. 37-46.
2. Agatston A., Janowitz W., Hildner F. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 15. – P. 827-832.
3. Agatston A., Janowitz W. // *Circulation*. – 1994. – Vol. 89. – P. 1908-1909.
4. Bakogiannis C., Tousoulis D., Androulakis E. et al. // *Curr. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 19 (16). – P. 2597-2604.
5. Bellows C., Zhang Y., Simmons P. et al. // *Obesity*. – 2011. – Vol. 19 (8). – P. 1722-1726.
6. Bluemke D., Achenbach S., Budoff M. et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 586-606.
7. Budoff M., Achenbach S., Blumenthal R. et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 1761-1791.
8. Chen J., Zhang F., Tao Q. et al. // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2004. – Vol. 107. – P. 273-280.
9. Clarkin C.E., King A.J., Dhadda P. et al. // *Stem Cells*. – 2012. – Dec. 19; doi:10.1002/stem.1305.[Epub ahead of print]
10. Executive summary: Standards of medical care in diabetes – 2013 // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36. – P. S4-10.
11. Friedewald W., Levy R., Fredrickson D. // *Clin Chem*. – 1972. – Vol. 18 (6). – P. 499-502.
12. Hill J., Zalos G., Halcox J. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 593-600.
13. Krankel N., Adams V., Linke A. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 698-703.
14. Levey A., Stevens L., Schmid C. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150. – P. 604-612.
15. Liew A., Barry F., O'Brien T. // *Bioessays*. – 2006. – Vol. 28. – P. 261-270.
16. Ling L., Shen Y., Wang K. et al. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7 (11). – P. 50739.
17. Loomans C., de Koning E., Staal F. et al. // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 3. – P. 195-199.
18. Mikirova N., Casciari J., Hunninghake R., Beezley M. // *Int. J. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 8 (6). – P. 445-452.
19. Morishita T., Uzui H., Nakano A. et al. // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2012. – Vol. 19 (2). – P. 149-158.
20. Schiller N., Shah P., Crawford M. et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 1989. – Vol. 2. – P. 358-367.
21. Tung J., Parks D., Moore W. et al. // *Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 110. – P. 277-283.
22. Werner N., Kosiol S., Schiegl T. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 999-1007.
23. Zhao C., Wang M., Siu C. et al. // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2012. – Vol. 11 (1). – P. 147.

ВПЛИВ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II ВАЛСАРТАНУ НА РІВЕНЬ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ ПРОГЕНІТОРНИХ КЛІТИН У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

О.О.Кремзер

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: ішемічна хвороба серця; серцева недостатність; цукровий діабет 2 типу; циркулюючі ендотеліальні прогеніторні клітини; валсартан

Зниження циркулюючих ендотеліальних клітин-попередників (ЕКП) розглядається як прогностичний біомаркер серцево-судинних подій у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і цукровим діабетом 2 типу (ЦД). Метою даного дослідження була оцінка ефекту блокатора рецепторів ангіотензину II валсартану щодо циркулюючого рівня ЕКП у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Після підтвердження ІХС за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії/ангіографії з контрастним посиленням або рентгеноконтрастною коронарографією в дослідження було ретроспективно включено 126 пацієнтів з ХСН в поєднанні з ЦД 2 типу. Всі пацієнти були розподілені на дві когорти залежно від добової дози валсартану. Були використані низькі (80-160 мг на день) і високі (240-320 мг на день) дози валсартану, які були скореговані залежно від досягнення рівня АТ менше 140/80 мм рт. ст. Період спостереження складав

52 тижні. Зміна загальної кількості CD34⁺ ЕКП у двох групах пацієнтів протягом періоду спостереження не носила статистично значимого характеру. Спостерігалось суттєве підвищення рівня циркулюючих CD14⁺CD309⁺ ЕКП до кінця 52 тижня терапії у двох групах хворих. Однак більш виражена динаміка відзначалася у пацієнтів, які отримували валсартан у високих добових дозах. Таким чином, вміст валсартану чинив виразний дозозалежний ефект щодо циркулюючого рівня проангіогенних ЕКП з фенотипами CD14⁺CD309⁺ і CD14⁺CD309⁺Tie2⁺, тоді як пул CD34⁺ ЕКП не зазнавав істотних змін протягом всього періоду спостереження. Отже, блокатор рецепторів ангіотензину II валсартан чинить дозозалежний позитивний вплив на кількість циркулюючих ендотеліальних прогениторних клітин кістково-мозкового походження, фенотипованих як CD14⁺CD309⁺ і CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ у хворих з ХСН ішемічного генезу в поєднанні з ЦД 2 типу.

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ВАЛСАРТАНА НА УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

А.А.Кремзер

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; сердечная недостаточность; сахарный диабет 2 типа; циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки; валсартан

Снижение циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) рассматривается в качестве прогностического биомаркера сердечно-сосудистых исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. Целью данного исследования была оценка эффекта блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана в отношении циркулирующего уровня ЭКП у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. После подтверждения ИБС с помощью мультиспиральной компьютерной томографии/ангиографии с контрастным усилением или рентгеноконтрастной коронарографией в исследование было ретроспективно включено в 126 пациентов с ХСН в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Все пациенты были распределены на две когорты в зависимости от суточной дозы валсартана. Были использованы низкие (80-160 мг в день) и высокие (240-320 мг в день) дозы валсартана, скорректированные в зависимости от достижения уровня АД менее 140/80 мм рт. Период наблюдения составил 52 недели. Изменение общего количества CD34⁺ ЭКП в двух группах пациентов на протяжении периода наблюдения не носила статистически значимого характера. Имело место существенное повышение уровня циркулирующих CD14⁺CD309⁺ ЭКП к концу 52 недели терапии в двух группах больных. Однако более выраженная динамика отмечалась у пациентов, получающих валсартан в высоких суточных дозах. Таким образом, валсартан оказывал отчетливый дозозависимый эффект в отношении циркулирующего уровня проангиогенных ЭКП с фенотипами CD14⁺CD309⁺ и CD14⁺CD309⁺Tie2⁺, тогда как пул CD34⁺ ЭКП не претерпевал существенных изменений на протяжении всего периода наблюдения. Таким образом, блокатор рецепторов ангиотензина II валсартан оказывает дозозависимое позитивное влияние на количество циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток костномозгового происхождения, фенотипированных как CD14⁺CD309⁺ и CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ у больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с СД 2 типа.

Address for correspondence:

26, Mayakovsky av., Zaporizhzhia, 69035, Ukraine.

Tel. (67) 618-03-02. E-mail: kremzer@gmail.com.

Zaporizhzhia State Medical University

Received in 01.03.2014

УДК 616.12-008.331.1-085+615.252.349.7

ПЕРЕНОСИМІСТЬ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ФАРМАКОТЕРАПІЇ АЛІСКІРЕНОМ І НЕБІВОЛОЛОМ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

О.С.Нальотова

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Ключові слова: гіпертонічна хвороба; аліскірен; небіволлол; комбіноване застосування

TOLERABILITY OF DIFFERENT PHARMACOTHERAPEUTIC METHODS WITH ALISKIREN AND NEBIVOLLOL IN HYPERTENSIVE PATIENTS

O.S.Nalyotova

Donetsk National Medical University named after M.Gorky

Key words: arterial hypertension; aliskiren; nebivolol; combined use

It has been proven that monotherapy with aliskiren (150-300 mg/day) and nebivolol (5-10 mg/day) provides hypertensive patients of stage II (essential hypertension) with effective decline of office systolic (SP) and diastolic (DP) blood pressure values to normotonic ones at the end of week 4 of their treatment. The use of combined therapy (aliskiren 150 mg/day + nebivolol 5 mg/day) effectively reduces the indicators of SP and DP at the end of week 2 of their treatment. It has been shown that when conducting different pharmacotherapies (aliskiren 150-300 mg/day; nebivolol 5-10 mg/day; aliskiren 150 mg/day + nebivolol 5 mg/day) none of patients discontinued the treatment due to "unsatisfactory" tolerability for the 8 week period. Neither "unsatisfactory" nor "satisfactory" tolerability of treatment was registered for any variant. The same number of patients in the groups assessed tolerability as "excellent" and "good". There was no statistically significant difference of distribution of the patients' assessment of the treatment tolerability for all groups of comparison ($p>0.05$). From 16.3% to 20.0% of patients of all groups experienced different complaints within 8 weeks of treatment. The rate of complaints was insignificant, once or twice per month, and it was nearly the same during the whole period of treatment. There were no statistically significant changes of the rate at different stages of treatment ($p>0.05$). In all cases the complaints of the patients of all groups were the following: "headache", "fatigability", and "nausea", "dry cough" and "sleep disturbances". These complaints were recurrent and didn't affect the patients. There was no need to stop the treatment due to the side effects. All the patients' complaints were foreseen because they were stated by the manufactures as the side effects. During the whole study the forms of statistical account of all side effects #137-y were filled out and submitted to the Department of Post-registration Supervision of the State Expert Centre of the Ministry of Health of Ukraine. There were no statistically significant differences of the parameters during the analysis of variance. These results prove that the changes revealed have the random disposition and are not regular, i.e. the results belong to one parent universe.

Адекватна фармакотерапія гіпертонічної хвороби (ГХ) завжди була непростим завданням, що зумовлено чисельністю варіантів ГХ, великою кількістю антигіпертензивних лікарських засобів (АГЛЗ) із різними механізмами дії. Завдяки надзвичайному значенню ролі симпатoadреналової (САС) і ренін-ангіотензинової (РАС) систем у патогенезі ГХ модулятори активності САС і РАС вже більше 40 років є одними з найбільш використовуваних АГЛЗ при первинній та вторинній АГ [3, 4, 7, 8, 10, 11, 19, 21].

Фармакологічне обмеження активності компонентів РАС забезпечується, в основному, трьома групами ЛЗ: інгібітори ан-

гіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокатори ангіотензинових рецепторів 1 типу (БАР) і прямі інгібітори реніну (ПІР) [5, 6, 12, 13, 18, 22, 23]. Тривале вживання ІАПФ і БАР призводить до розвитку «escape phenomenon» – зниження ефективності антигіпертензивного та органопротективного ефектів. Поява ПІР (перший представник – аліскірен), що сприяють зниженню секреції АТ II, стала розглядатися як можливий спосіб досягнення повнішого контролю активності РАС і подолання «escape phenomenon» [1, 2, 5, 22].

Контроль активності РАС за рахунок зниження синтезу реніну ЮГА може здійснюватися також при використанні β -ад-

реноблокаторів (β -АБ). У цьому плані становить великий інтерес ефективний АГЛЗ – небіволлол, який має виняткову селективність до β_1 -адренорецепторів (β_1 -АР). До теперішнього часу не робилася спроба комбінованого вживання аліскірену та небіволлолу. Така комбінація може дати добрий результат у хворих на ГХ при вживанні цих ЛЗ в мінімальних дозах [1, 16, 20, 22].

Метою справжнього дослідження є порівняльна оцінка ефективності і безпеки лікування хворих на АГ при застосуванні моно- і комбінованої медикаментозної терапії аліскірену і небіволлолу у хворих на ГХ II стадії.

Матеріали та методи

На I етапі проводилося скринінгове обстеження 166 хворих

Таблиця 1

Зміни показників офісного артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу при проведенні різних варіантів фармакоterapiї, $\bar{X} \pm m$

Період лікування	1 група (n=41)	2 група (n=40)	3 група (n=42)
Показники САД, мм рт. ст.			
До лікування	158,9±1,1	158,4±1,0	159,3±1,1
2 тижні	140,4±0,6*	141,5±0,8*	138,8±0,4*
4 тижні	136,9±0,4*	137,5±0,6*	133,1±0,3**
8 тижнів	133,3±0,6*	133,9±0,7*	129,3±0,5*
Показники ДАД, мм рт. ст.			
До лікування	95,0±0,7	94,2±0,7	94,7±0,7
2 тижні	90,9±0,9*	90,4±0,8*	88,1±0,5*
4 тижні	87,5±0,8*	87,4±0,6*	79,4±0,7**
8 тижнів	80,2±0,8*	80,5±0,9*	77,1±0,6*

Примітка. * – позначені показники, для яких виявлено статистично значущу ($p < 0,05$) відмінність від показників до початку лікування; # – позначені показники, для яких виявлено статистично значущу ($p < 0,05$) відмінність від показників 1 і 2 груп.

у віці 41-67 років з АГ з метою виявлення тих, які відповідають критеріям включення в дослідження та не мають критеріїв виключення. Відповідно з різних причин 43 (25,9±3,4%) пацієнти від загальної кількості обстежених були виключені з дослідження.

До початку II етапу був запропонований дозовий режим нової комбінації ЛЗ (аліскірен + небіволол), а саме: аліскірен 150 мг/добу + небіволол 5 мг/добу.

У II етапі дослідженні взяли участь 123 хворих на ГХ II стадії, які були розподілені на 3 групи та отримували наступну антигіпертензивну фармакоterapiю: антигіпертензивна монотерапія (аліскірен 150-300 мг/добу) – 41 хворий (1-а група); антигіпертензивна монотерапія (небіволол 5-10 мг/добу) – 40 хворих (2-а група); комбінована антигіпертензивна терапія (аліскірен 150 мг/добу + небіволол 5 мг/добу) – 42 хворих (3-я група).

Початкова доза аліскірену в 1-й групі складала 150 мг/добу, але в разі необхідності титрування до 300 мг/добу здійснювалось через 2 і 4 тижні лікування. В 2-й групі початкова доза

небівололу складала 5 мг/добу, а в разі недостатньої ефективності титрування до 10 мг/добу здійснювалось в той же термін, що і 1-й групі. В 3-й групі доза аліскірену 150 мг/добу і небівололу 5 мг/добу була незмінною протягом всього періоду лікування.

Візити хворих здійснювались на 2, 4 і 8 тижнях лікування. У всіх хворих проводилися такі методи дослідження: опитування, обстеження, вимірювання систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску.

Переносимість фармакоterapiї оцінювалась на кожному візиті пацієнтів (тобто на 2, 4 і 8 тижнях) на підставі суб'єктивних симптомів і відчуттів, що повідомлялися пацієнтом, і об'єктивних даних, отриманих дослідником у процесі обстеження. Враховувалася частота виникнення і характер побічних реакцій. Переносимість хворими фармакоterapiї, що проводилася, оцінювалась за запропонованою шкалою, згідно з якою хворі щодня оцінювали лікування як «відмінно», «добре», «задовільно» і «незадовільно» переносиме [8, 11].

Оцінці «відмінно» відповідає відсутність будь-яких скарг при проведенні фармакоterapiї; слабкий ступінь – наявність однієї-двох скарг відповідає оцінці «добре»; за наявності скарг в кількості більше двох, тобто помірного ступеня важкості переносимість оцінювалась як «задовільно»; як «незадовільно» оцінювалась переносимість у випадках наявності більш ніж трьох скарг значного ступеня важкості. Переносимість фармакоterapiї оцінювали за відсоткового розподілу хворих залежно від лікування, що проводилося [14].

Для проведення аналізу результатів дослідження були використані методи біостатистики [9, 14, 15, 17]. В роботі наведено значення середнього арифметичного (\bar{X}) і помилки середнього (m) показників, що вимірювалися у пацієнтів впродовж процесу лікування. Для виявлення впливу методу лікування на показники, що характеризують стан хворого, було використано дисперсійний аналіз (у випадку нормального закону розподілу), критерій Крускала-Уолліса (у випадку відмінності закону розподілу від нормального), для проведення попарних порівнянь використовувалися методи множинних порівнянь [9]. Для визначення динаміки зміни показників використовувалися критерії порівнянь для пов'язаних вибірок: критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу), Т-критерій Вілкоксона (у випадку відмінності закону розподілу від нормального) [9, 17]. Для порівняння якісних ознак використано критерій χ^2 . Відмінність вважалася статистично значущою при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Показники САД хворих усіх груп до початку лікування свідчать про те, що цей рівень вищий на 21,5±0,3% за показник

Таблиця 2

Оцінка хворими на гіпертонічну хворобу переносимості різних варіантів фармакотерапії [абс. (%±m%)]

Період лікування	1 група (n=41)	2 група (n=40)	3 група (n=42)
Оцінка переносимості на «відмінно»			
До лікування	–	–	–
2 тижні	34 (82,9±5,9)	32 (80,0±6,3)	35 (81,4±5,9)
4 тижні	33 (80,5±6,2)	32 (80,0±6,3)	36 (83,7±5,6)
8 тижнів	33 (80,5±6,2)	31 (77,5±6,6)	36 (83,7±5,6)
Оцінка переносимості на «добре»			
До лікування	–	–	–
2 тижні	7 (17,1±5,9)	8 (20,0±6,3)	7 (18,6±5,9)
4 тижні	8 (19,5±6,2)	8 (20,0±6,3)	6 (16,3±5,6)
8 тижнів	8 (19,5±6,2)	9 (22,5±6,6)	6 (16,3±5,6)
Оцінка переносимості на «задовільно»			
До лікування	–	–	–
2 тижні	–	–	–
4 тижні	–	–	–
8 тижнів	–	–	–
Оцінка переносимості на «незадовільно»			
До лікування	–	–	–
2 тижні	–	–	–
4 тижні	–	–	–
8 тижнів	–	–	–

норми (139 мм рт. ст.) і на 29,9±±1,0% вищий за цільовий (130 мм рт. ст.); показники ДАТ хворих усіх груп вищі на 11,9±0,8% і 24,5±0,9% відповідно за показники норми (89 мм рт. ст.) і цільовий (80 мм рт. ст.). Статистично значущої відмінності між групами за цими показниками не виявлено (p>0,05).

Оцінка антигіпертензивної ефективності всіх варіантів лікування показала, що протягом 8 тижнів всі вони були ефективними. Антигіпертензивна монотерапія (аліскірен, небіволол: 1-а і 2-а групи) за весь період спостереження (8 тижнів) сприяла

змінам (відмінності статистично значущі, p<0,05): зниження офісного САТ на 16,1±1,3% і 15,5±±1,2%, відповідно; офісного ДАТ на 15,5±1,1% і 14,5±1,1%, відповідно, а також забезпечувала досягнення нормотонічних показників (офісного САТ <140 мм рт. ст.; офісного ДАТ <90 мм рт. ст.) через 4 тижні лікування (табл. 1).

Найбільш ефективним з варіантів фармакотерапії в той же термін у цього контингенту хворих була комбінація аліскірен + небіволол. Цей варіант фармакотерапії сприяв зниженню (p<0,05) офісного САТ (на 18,8±±1,2%) і офісного ДАТ (на 18,6±

Таблиця 3

Частота виникнення побічної дії лікарських засобів при проведенні різних варіантів фармакотерапії у хворих на гіпертонічну хворобу [абс. (%±m%)]

Період лікування	1 група (n=41)	2 група (n=40)	3 група (n=42)
До лікування	–	–	–
2 тижні	7 (17,1±5,9)	8 (20,0±6,3)	7 (18,6±5,6)
4 тижні	8 (19,5±6,2)	8 (20,0±6,3)	6 (16,3±5,3)
8 тижнів	8 (19,5±6,2)	9 (22,5±6,6)	6 (16,3±5,3)

±0,9%); забезпечував досягнення нормотонічних показників офісного САТ і офісного ДАТ через 2 тижні лікування (табл. 1).

Як видно з табл. 2, у жодного хворого на ГХ, який отримував один з різних варіантів фармакотерапії (аліскірен 150-300 мг/добу або небіволол 5-10 мг/добу, або аліскірен 150 + небіволол 5 мг/добу), не було скасування з причин «незадовільної» переносимості лікування. «Незадовільна» і «задовільна» переносимість лікування не наголошувалася при жодному варіанті терапії. Це свідчить на користь того, що запропоновані фармакотерапевтичні заходи можуть використовуватися тривалий час.

При вказівці на «відмінну» переносимість хворі всіх груп не пред'являли жодних скарг, пов'язаних, на їх думку, з лікуванням, що проводиться. З аналізу табл. 2 можна зробити висновок, що однакова кількість хворих у групах оцінювала переносимість лікування на «відмінно» і «добре». Статистично значимої відмінності розподілу значень оцінок хворими переносимості терапії для всіх груп порівняння не було виявлено (p>0,05).

У табл. 3 відображено кількість хворих, які висловлювали скарги (частота виникнення скарг), що на думку хворих були пов'язані з прийомом медикаментів. Таким чином, ці скарги були визначені як побічні ефекти з боку ЛЗ, що входили до різних варіантів антигіпертензивної фармакотерапії. Хворі, які визначали переносимість лікування на «відмінно», скарг на побічні ефекти ЛЗ не висловлювали.

Дані, наведені в табл. 3, демонструють, що від 16,3% до 20,0% хворих із усіх груп впродовж 8 тижнів лікування висловлювали ті або інші скарги. Частота виникнення скарг була незначною, 1-2 рази на місяць і практично не збільшувалася

Таблиця 4

Структура зареєстрованих випадків побічної дії лікарських засобів при проведенні різних варіантів фармакотерапії у хворих на гіпертонічну хворобу (% \pm m%)

Побічні ефекти	1 група (n=41)	2 група (n=40)	3 група (n=42)
Через 2 тижні лікування			
Головний біль	4 (9,8 \pm 4,6)	4 (10,0 \pm 4,7)	3 (7,0 \pm 3,9)
Підвищена стомлюваність	2 (4,9 \pm 3,4)	1 (2,5 \pm 2,5)	2 (4,7 \pm 3,2)
Сухість у роті	–	1 (2,5 \pm 2,5)	1 (2,3 \pm 2,3)
Сухий кашель	–	1 (2,5 \pm 2,5)	1 (2,3 \pm 2,3)
Порушення сну	1 (2,4 \pm 2,4)	1 (2,5 \pm 2,5)	–
Через 4 тижні лікування			
Головний біль	4 (9,8 \pm 4,6)	4 (10,0 \pm 4,7)	3 (7,0 \pm 3,9)
Підвищена стомлюваність	2 (4,9 \pm 3,4)	1 (2,5 \pm 2,5)	1 (2,3 \pm 2,3)
Сухість у роті	1 (2,4 \pm 2,4)	–	1 (2,3 \pm 2,3)
Сухий кашель	–	2 (5,0 \pm 3,4)	1 (2,3 \pm 2,3)
Порушення сну	1 (2,4 \pm 2,4)	1 (2,5 \pm 2,5)	–
Через 8 тижнів лікування			
Головний біль	4 (9,8 \pm 4,6)	4 (10,0 \pm 4,7)	3 (7,0 \pm 3,9)
Підвищена стомлюваність	2 (4,9 \pm 3,4)	2 (5,0 \pm 3,4)	1 (2,3 \pm 2,3)
Сухість у роті	1 (2,4 \pm 2,4)	–	1 (2,3 \pm 2,3)
Сухий кашель	–	2 (5,0 \pm 3,4)	1 (16,6 \pm)
Порушення сну	1 (2,4 \pm 2,4)	1 (2,5 \pm 2,5)	–

впродовж всього лікування. Статистично значущої зміни їх частоти на різних етапах лікування не було виявлено ($p > 0,05$).

У всіх випадках скарги, які висловлювали хворі всіх груп, були наступними: «головний біль», «підвищена стомлюваність», «нудота», «сухий кашель» і «порушення сну» (табл. 4). Ці скарги носили періодичний характер і не завдавали незручностей хворим. Випадків необхідності відміни лікування через побічні ефекти ЛЗ не було.

Вони носили епізодичний характер і не слугували причиною для відміни терапії хворих.

Слід зазначити, що структура зареєстрованих випадків побічної дії ЛЗ при проведенні антигіпертензивної фармакотерапії носила подібний характер. У табл. 4 вони розташовані, як правило, за ступенем зменшення розповсюженості.

Всі скарги, описані хворими, очікувані, оскільки заявлені виробниками як побічні ефекти. В ході проведення досліджен-

ня на всі побічні ефекти були заповнені обліково-статистичні форми 137-о і направлені у відділ післяреєстраційного нагляду Державного експертного центру МОЗ України.

При проведенні дисперсійного аналізу статистично значущих відмінностей не було виявлено. Це означає, що всі виявлені зміни носять випадковий, а не закономірний характер, тобто результати належать одній генеральній сукупності.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що монотерапія аліскіреном (150-300 мг/добу) і небівололом (5-10 мг/добу) у хворих на ГХ II стадії знижує ($p < 0,001$) показники офісного САТ (на 16,1 \pm 1,3% і 15,5 \pm 1,2%, відповідно) і ДАТ (на 15,5 \pm 1,1% і 14,5 \pm 1,1%, відповідно) до нормотонічних значень наприкінці 4 тижня лікування. Підвищення ефективності лікування цих хворих забезпечує комбінована терапія аліскірен (150 мг/добу) + небіволол (5 мг/добу), яка ефективно знижує ($p < 0,05$) показники офісного САТ (на 18,8 \pm 1,2%) і ДАТ (на 18,6 \pm 0,9%) до нормотонічних значень наприкінці 2 тижня лікування.

2. Моно- (небіволол 5-10 мг/добу або аліскірен 150-300 мг/добу) і комбінована антигіпертензивна фармакотерапія (аліскірен 150 мг/добу + небіволол 5 мг/добу) впродовж 8 тижнів переносяться хворими з оцінкою «відмінно» і «добре» у 100% випадків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Гринева З.О. и др. // *Мед. совет.* – 2011. – №1-2. – С. 41-43.
2. Амосова Е.Н. // *Укр. кардіол. журн.* – 2006. – №1. – С. 19-25.
3. Андреев Є.В. // *Серце і судини.* – 2008. – №1 (21). – С. 6-8.
4. Беловол А.Н. // *Biomedical and Biosocial Anthropology.* – 2010. – №14. – С. 106-111.
5. Березин А.Е. // *Укр. мед. часопис.* – 2009. – №6 (74). – С. 58-65.
6. Дзяк Г.В., Ханюков А.А., Писаревская О.В. и др. // *Укр. мед. часопис.* – 2009. – №1 (69). – С. 17-25.
7. *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.
8. Жарінов О.Й. // *Серце і судини.* – 2007. – №1 (17). – С. 8-13.

9. Казаков В.Н., Лях Ю.Е., Кутько И.И. и др. Теоретические и практические аспекты автоматизированной информационной системы «Депрессии» / Серия «Очерки биологической и медицинской информатики». – Донецк: Изд-во ДонГМУ, 2007. – 160 с.
10. Карпов Ю.А. // Рус. мед. журн. – 2008. – №16 (21). – С. 1145-1448.
11. Кобалова Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевадьде 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. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. // Укр. журн. телемедицины та мед. телематики. – 2012. – Т. 10, №2. – С. 69-76.
15. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Донецк: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.
16. Мысниченко О.В., Коваль С.Н. // Укр. терапевтичний журн. – 2009. – №2. – С. 57-62.
17. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / Пер. с англ. В.П.Леонова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.
18. Charlos M., Ferrario N. // Am. J. of Therapeutics. – 2004. – Vol. 11. – P. 44-53.
19. Elliott W.J. // Curr. Probl. Cardiol. – 2007. – Vol. 32, №4. – P. 201-259.
20. Francesco Cappuccio P., Sally Kerry M., Forbes Lindsay et al. // Lancet. – 2003. – Vol. 362, №1. – P. 527-535.
21. Lee D.S., Ghosh N., Floras J.S. et al. // Circ. Heart Fail. – 2009. – Vol. 2, №6. – P. 616-623.
22. Nalyotova O.S. // Biomed. Markers and Guided Therapy. – 2014. – Vol. 1, №2. – P. 49-58.
23. Wiens M., Etminan M., Gill S. et al. // J. Intern. Med. – 2006. – Vol. 260, №4. – P. 350-362.

ПЕРЕНОСИМІСТЬ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ФАРМАКОТЕРАПІЇ АЛІСКІРЕНОМ І НЕБІВОЛОЛОМ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

О.С.Нальотова

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Ключові слова: гіпертонічна хвороба; аліскірен; небіволлол; комбіноване застосування

Моноterapia аліскіреном (150-300 мг/добу) і небіволлолом (5-10 мг/добу) у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії забезпечує ефективне зниження показників офісного систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску до нормотонічних значень наприкінці 4 тижня лікування. Використання комбінованої терапії (аліскірен 150 мг/добу + небіволлол 5 мг/добу) забезпечує ефективне зниження показників САД і ДАД наприкінці 2 тижня лікування. Продемонстровано, що при проведенні різних варіантів фармакотерапії (аліскірен 150-300 мг/добу; небіволлол 5-10 мг/добу; аліскірен 150 мг/добу + небіволлол 5 мг/добу) впродовж 8 тижнів у жодного хворого на ГХ не було її скасування через «незадовільну» переносимість лікування. «Незадовільна» і «задовільна» переносимість лікування не наголошувалася при жодному його варіанті. Однакова кількість хворих у групах оцінювала переносимість лікування на «відмінно» і «добре». Статистично значимої відмінності розподілу значень оцінок хворими переносимості терапії для всіх груп порівняння не виявлено ($p > 0,05$). Від 16,3% до 20,0% хворих із усіх груп впродовж 8 тижнів лікування висловлювали ті або інші скарги. Частота виникнення скарг була незначною – 1-2 рази на місяць і практично не збільшувалася впродовж всього лікування. Статистично значущої зміни їх частоти на різних етапах лікування не виявлено ($p > 0,05$). У всіх випадках скарги, які висловлювали хворі всіх груп, були наступними: «головний біль», «підвищена стомлюваність», «нудота», «сухий кашель» і «порушення сну». Ці скарги носили періодичний характер і не завдавали незручностей хворим. Випадків необхідності відміни лікування через побічні ефекти ЛЗ не було. Всі скарги, описані хворими, очікувані, оскільки заявлені виробниками як побічні ефекти. В ході проведення дослідження на всі побічні ефекти були заповнені обліково-статистичні форми 137-о і направлені у відділ післяреєстраційного нагляду Державного експертного центру МОЗ України. При проведенні дисперсійного аналізу статистично значущих відмінностей показників не виявлено. Це означає, що всі виявлені зміни носять випадковий, а не закономірний характер, тобто результати належать одній генеральній сукупності.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ АЛИСКИРЕНОМ И НЕБИВОЛОЛОМ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

О.С.Нальотова

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова: гипертоническая болезнь; алискірен; небіволлол; комбинированное применение

Моноterapia алискіреном (150-300 мг/сут.) и небіволлолом (5-10 мг/сут.) у больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии обеспечивает эффективное снижение показателей офисного систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления до нормотонических значений к концу 4 недели лечения. Использование комбинированной терапии (алискірен 150 мг/сут. + небіволлол 5 мг/сут.) обеспечивает эффективное снижение показателей САД и ДАД к концу 2 недели лечения. Продемонстрировано, что при проведении различных вариан-

тов фармакотерапии (алискирен 150-300 мг/сут.; небиволол 5-10 мг/сут.; алискирен 150 мг/сут. + небиволол 5 мг/сут.) в течение 8 недель никому из больных ГБ не было отменено лечение по причине его «неудовлетворительной» переносимости. «Неудовлетворительная» или «удовлетворительная» переносимость лечения не отмечались ни при одном его варианте. Одинаковое количество больных в группах оценивало переносимость лечения на «отлично» и «хорошо». Статистически значимого различия распределения значений оценок больными переносимости терапии для всех групп сравнения не выявлено ($p > 0,05$). От 16,3% до 20,0% больных всех групп в течение 8 недель лечения отмечали те или иные жалобы. Частота возникновения жалоб была незначительной – 1-2 раза в месяц и практически не увеличивалась на протяжении всего лечения. Статистически значимого изменения их частоты на разных этапах лечения не выявлено ($p > 0,05$). Во всех случаях жалобы, отмечающиеся больными всех групп, были следующими: «головная боль», «повышенная утомляемость», «тошнота», «сухой кашель» и «нарушение сна». Эти жалобы носили периодический характер и не причиняли беспокойства больным. Случаев необходимости отмены лечения вследствие побочных эффектов ЛС не было. Все жалобы, описанные больными, ожидаемые, поскольку заявлены производителями как побочные эффекты. В ходе проведения исследования на все побочные эффекты были заполнены учетно-статистические формы 137-у и направлены в отдел послерегистрационного надзора Государственного экспертного центра МЗ Украины. При проведении дисперсионного анализа статистически значимых различий показателей не выявлено. Это означает, что все обнаруженные изменения носят случайный, а не закономерный характер, то есть результаты принадлежат одной генеральной совокупности.

Адреса для листування:

83003, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16.

Tel. (62) 334-32-74. E-mail: nalotov@interdon.net.

Донецький національний медичний університет

ім. М.Горького

Надійшла до редакції 20.08.2014 р.

UDC [615+577.21]:616-002.5:615.28

OUTCOMES OF TUBERCULOSIS TREATMENT DEPENDING ON *CYP2C19* GENOTYPE

P.B.Antonenko, V.I.Kresyun

Odessa National Medical University

Key words: tuberculosis; CYP2C19; treatment outcome

*As proven earlier, in patients with tuberculosis (TB) the concentration of antituberculosis drugs like isoniazid and rifampicin may differ depending on polymorphism of CYP2C19. The aim of the research was to determine the peculiarities of the pulmonary TB course and its outcome after the in-patient treatment depending on CYP2C19 genotype of the patients. The analysis of medical cards from 83 patients with the primary pulmonary tuberculosis at the end of the in-patient treatment in Odessa regional TB dispensary was conducted in 2012 with consideration of CYP2C19 genotype. At the beginning of the treatment the processes of disintegration were 3 times less in patients with *1/*1 genotype than in patients with *1/*2 genotype (10.3% versus 31.8%; $P < 0.05$; $\chi^2 = 5.40$), and 6.5 times less than in individuals with *2/*2 genotype (10.3% versus 66.7%; $P < 0.05$; $\chi^2 = 7.94$). At the end of the in-patient treatment the signs of pulmonary destruction were 6.5 times more common in individuals with *1/*1 genotype than in individuals with *1/*2 genotype (29.3 versus 4.5; $P < 0.05$; $\chi^2 = 5.61$). The signs of resorption and consolidation in the pulmonary tissue were observed in 74.1% of the patients with *1/*1 genotype, 95.5% of the patients with *1/*2 genotype and 66.7% of the patients with *2/*2 genotype. There were no significant differences between groups in relation to duration of the treatment and development of drug-resistance.*

Today, tuberculosis (TB) or “white plague” remains a major cause of death among infectious diseases in Ukraine. Despite certain positive changes, for example, reducing the TB incidence during the period of 2006-2011 from 83.2 to 67.2 per 100 000 of the population [5, 8], it is still a high level of multidrug-resistant tuberculosis – from 7 to 25% of the primary resistance to 75% of the secondary resistance, and it significantly reduces the efficiency of treatment [2, 7].

It is known that the efficiency of treatment of numerous diseases, the severity of their course and their outcome largely depend on the genetic characteristics of a person, for example from polymorphism of genes of xenobiotics detoxification [9, 11]. Among the last there is an important gene of cytochrome P₄₅₀ 2C19 (*CYP2C19*), the expression of which is activated by anti-TB antibiotic rifampicin [6]. On the other hand, rifampicin can be a substrate for *CYP2C19* and polymorphism of its gene may affect the metabolism of rifampicin and consequently the efficiency of TB treatment. In previous studies it has been shown that TB

patients have higher frequency of the variant alleles (*2, *3) than healthy people do, and it is also noted that polymorphism of *CYP2C19* genotype in TB patients associated with differences of rifampicin and isoniazid concentrations [1, 2]. So, the next step was to study the efficiency of treatment of TB-patients considering *CYP2C19* genotype.

The aim of the research is to detect the peculiarities of the pulmonary TB course and the outcome after the in-patient treatment depending on *CYP2C19* genotype of the patients.

Materials and Methods

The analysis of medical cards from 83 patients with the primary pulmonary tuberculosis at the end of the in-patient treatment in Odessa regional TB dispensary was conducted in 2012. Among the enrolled patients 39 of them (47.0%) were women, others – 44 (53.0%) were men. The age varied from 18 to 73 years old (average – 35.9 years old). All TB patients received the same standard therapy according to the Order of Ministry of Public Health No. 384 from 9.06.2006 regardless of *CYP2C19* genotype [4].

We considered medical diagnosis at the beginning and at the end of in-patients treatment, including TB-form, characteristics of TB-lesions, bacterial excretion, etc.

At the beginning of the treatment provided *CYP2C19* genotype in TB-patients was detected. The DNA material was extracted from the blood of donors using a DNA sorbB kit (AmpliSens, Russian Federation). *CYP2C19* genotype was detected with the help of the polymerase chain reaction (PCR) and endonuclease analysis according to J. A. Goldstein, J. Blaisdell, 2004 [10]. For PCR amplification of *CYP2C19**2 and *CYP2C19**3 alleles two pairs of relevant specific primers were used. PCR products of *CYP2C19**2 and *CYP2C19**3 were exposed to the action of restriction enzymes (restrictases) *SmaI* i *BamH1*, respectively. As the restriction was absent in the mutant alleles, PCR products avoided digestion by the corresponding restrictase enzymes. Processing of the statistical data obtained was performed using Microsoft Excel and “Primer Biostatistica” programmes.

Results and Discussion

In accordance with the genotype of *CYP2C19* approximately 69.9% of TB-patients were carri-

Table 1

Characteristics of tuberculosis processes depending on *CYP2C19* genotype

Characteristics of TB-processes		At the beginning of the treatment, (%)			At the end of the in-patient treatment, (%)		
		*1/*1, n=58	*1/*2, n=22	*2/*2, n=3	*1/*1, n=58	*1/*2, n=22	*2/*2, n=3
Spreading	bilateral	23 (39.7)	7 (31.8)	2 (66.7)	23 (39.7)	6 (27.3)	2 (66.7)
	unilateral	35 (60.3)	15 (68.2)	1 (33.3)	35 (60.3)	16 (72.7)	1 (33.3)
Destruction	yes	22 (37.9)	11 (50.0)	3* (100)	17 (29.3)	1*# (4.5)	1 (33.3)
	no	36 (62.1)	11 (50.0)	0	41 (70.7)	21 (95.5)	2 (66.7)
Stage of the TB-process	infiltration	35 (60.3)	8 (36.4)	0*	6# (10.3)	1# (4.5)	1 (33.3)
	disintegration	6 (10.3)	7* (31.8)	2* (66.7)	9 (15.5)	0*#	0
	dissemination	17 (29.3)	7 (31.8)	1 (33.3)	0#	0#	0
	resorption	0	0	0	43# (74.1)	21# (95.5)	2 (66.7)
Category of patients	1	39 (67.2)	19 (86.4)	3 (100)	38 (65.5)	16 (72.7)	2 (66.7)
	2	6 (10.3)	1 (4.5)	0	3 (5.2)	1 (4.5)	0
	3	12 (20.7)	2 (9.1)	0	6 (10.3)	1 (4.5)	0
	4	1 (1.7)	0	0	11# (19.0)	4# (18.2)	1 (33.3)
Multidrug resistance		1 (1.7)	0	0	11 (19.0)	4 (18.2)	1 (33.3)

Notes:

- 1) # – P<0.05 (in relation to the initial level of the corresponding group);
2) * – P<0.05 (in relation to the patients with *1/*1 genotype).

ers of the homozygous wild type of the gene *1/*1, 26.5% – carriers of the heterozygous genotype *1/*2, and finally, 3.6% – carriers of the variant (mutated) genotype – *2/*2. For convenience it is possible to attribute the persons with *1/*1 genotype to rapid metabolizers (RM), persons with *1/*2 genotype to intermediate metabolizers (IM) and persons with *2/*2 genotype to slow metabolizers (SM).

At the beginning of the treatment in the in-patient department the destruction processes in lungs were observed approximately in one third of RM (37.9%), in half of IM and in all SM. Thus, one could see the processes of destruction in patients with *1/*1 genotype almost three times more often than in patients with *2/*2 genotype (P<0.05; $\chi^2=4.54$ at a critical value here and after 3.84) (Table 1).

Approximately one third of RM and IM had a bilateral pulmonary TB, about 66.7% of SM had a bilateral process as well. The disseminative pulmonary TB was observed almost in one third of genotype *1/*1 carriers (29.3%), in two-third of genotype *2/*2 car-

riers and only in 13.6% individuals with *1/*1 genotype.

In the majority of RM and IM an infiltrative TB was observed, in addition in IM it was 1.5 times more often than in RM (86.4% versus 58.6%, P<0.05; $\chi^2=5.49$) (Fig. 1). A focal pulmonary TB was detected only in 12.1% of RM and it was completely absent in IM and SM.

Among the RM processes disintegration and dissemination in lungs occurred in 10.3 and 29.3%, respectively (Table 1). At the same time among IM these processes were observed in 31.8% of the patients, among SM – in 66.7% and 33.3%, respectively. Thus, among the patients with *1/*1 genotype the processes of disintegration were 3 times less than in the patients with *1/*2 genotype (P<0.05; $\chi^2=5.40$), and 6.5 times less than in individuals with *2/*2 genotype (P<0.05; $\chi^2=7.94$). Meanwhile, the processes of the pulmonary tissues infiltration occurred more often in RM – 60.3%, almost twice as less in IM – 36.4% (P>0.05). On the contrary, the processes of infiltration were completely absent in SM (P<0.05; $\chi^2=4.25$).

At the beginning of the in-patient treatment regardless of the genotype and according to the microscopy approximately half of the patients with genotype *1/*1 and *1/*2 (46.6% and 50.0%, respectively) and two-thirds of the individuals with genotype *2/*2 were smear-positive (Fig. 2). According to the cultural method the majority of patients – 62.5% of RM, 59.1% of IM and 66.7% of SM were smear-positive. The vast majority of the patients with the genotype of RM, IM or SM belonged to I (primary pulmonary tuberculosis) or III category (smear-negative primary tuberculosis) – 87.9%; 95.5% and 100%, respectively. Thus, at the beginning of the treatment the patients with genotype *1/*1 had manifestations of disintegration and destruction in pulmonary tissues more often than carriers of *1/*2 or *2/*2 genotype.

Duration of the in-patient treatment was the longest in the individuals with *1/*1 genotype – 93.6±3.3 days. In the patients with *1/*2 or *2/*2 it was shorter – 86.8±2.7 days or 86.5±7.8 days, respectively.

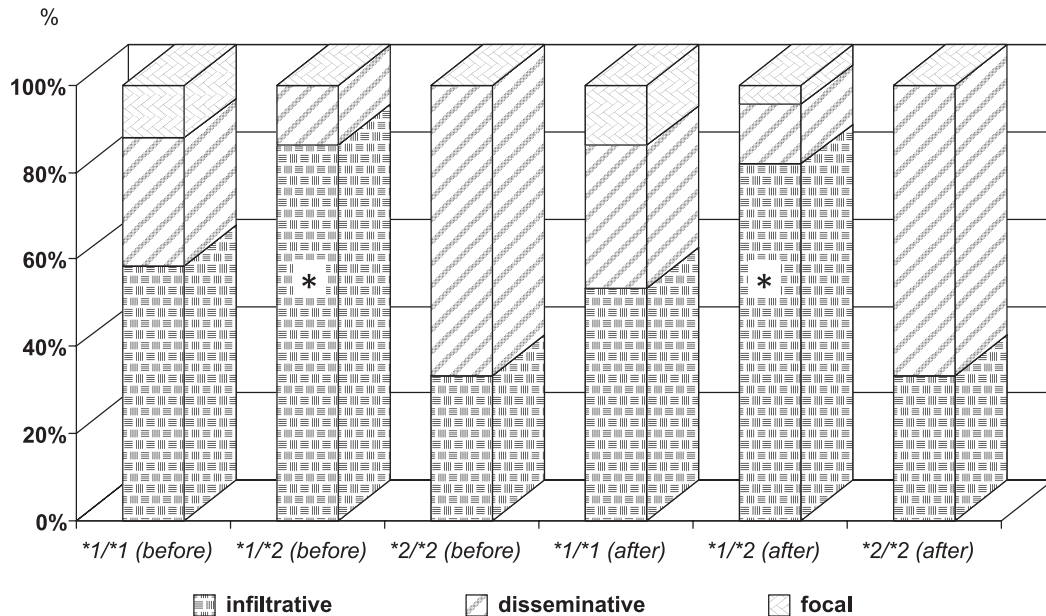


Fig. 1. Forms of the pulmonary TB taken into consideration CYP2C19 genotype at the beginning (before) and at the end (after) of the in-patient treatment
Note: * $P < 0.05$ (in relation to the patients with $*1/*1$ genotype).

At the end of the in-patient treatment the processes of destruction remained in 29.3% of RM and one-third of SM (Table 1). At the same time in IM the processes mentioned above were in 4.5%. Thus, the signs of pulmonary destruction were 6.5 times more in the individuals with $*1/*1$ genotype than in the individuals with $*1/*2$ genotype ($P < 0.05$; $\chi^2 = 5.61$). In all groups as the result of the treatment provided there was reduction of the number of patients with the symptoms of destruction, particularly in IM ($P < 0.05$; $\chi^2 = 11.46$) (Table 2). Termination of destruction was observed in 27.3% of the persons with $*1/*1$ genotype, in two-thirds of $*2/*2$ genotype carriers and in 90.9% of the individuals with $*1/*2$ genotype. Thus, conversion of the pulmonary destruction in IM occurred 3.3 times more often ($P < 0.05$; $\chi^2 = 11.89$) than in RM, and it took about 60 days on an average.

At the end, as well as at the beginning of the in-patient treatment, in majority of RM and IM (53.4% and 81.8%, respectively) infiltrative tuberculosis was observed (Fig. 1). Thus, at the end of the treatment provided an infiltrative TB occurred in IM 1.5 times

more often than in RM ($P < 0.05$; $\chi^2 = 5.41$). At the same time the two-thirds of SM had a disseminating form of pulmonary TB.

As a result of the treatment conducted, the number of RM and IM with tuberculosis infiltration decreased by 5.6 times ($P < 0.05$; $\chi^2 = 31.73$) and by 8.1 times ($P < 0.05$; $\chi^2 = 6.84$), respectively; further spreading (contamination) of TB in lungs stopped ($P < 0.05$; $\chi^2 = 19.92$ and $\chi^2 = 8.32$, respectively) (Table 1).

In IM at the end of the in-patient treatment the further spreading (contamination) of TB in lungs was terminated, and the difference was significant in relation to the baseline, as well as in relation to the RM stationary treatment ceased phenomenon of disintegration, and the difference was statistically significant in relation to the baseline ($P < 0.05$; $\chi^2 = 8.32$) and RM ($P < 0.05$; $\chi^2 = 3.85$). At the same time the signs of resorption and con-

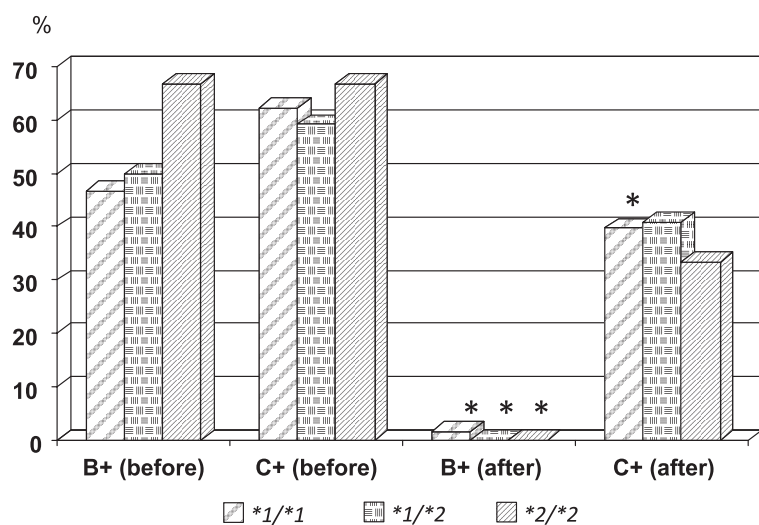


Fig. 2. The number of patients with different CYP2C19 genotype that were smear-positive according to bacterioscopy (B+) or the culture method (C+) at the beginning (before) and at the end (after) of the in-patient treatment
Note: * $P < 0.05$ in relation to the initial level of the corresponding group.

Table 2

Conversion of destruction and positive smears depending on CYP2C19 genotype

Genotype of patients	Conversion of destruction		Conversion of positive smears according to			
			bacterioscopy		culture	
	number of patients (%)	duration (days) ± SEM	number of patients (%)	duration (days) ± SEM	number of patients (%)	duration (days) ± SEM
*1/*1	6/22 (27.3)	59.7±2.3	26/27 (96.3)	58.7±1.2	13/36 (36.1)	69.0±3.3
*1/*2	10/11* (90.9)	63.7±2.8	11/11 (100)	57.6±2.1	5/13 (38.5)	68.6±3.0
*2/*2	2/3 (66.7)	58.2±5.6	2/3 (66.7)	47.5±10.1*	1/2 (50.0)	87

Note: * – P<0.05 (in relation to the patients with *1/*1 genotype).

solidation in the pulmonary tissue were observed in 74.1% of RM, 95.5% of IM (P<0.05; $\chi^2=68.33$ and $\chi^2=40.17$, respectively) and in 66.7% of SM.

Regardless of the genotype the percentage of patients with bi- and unilateral TB-lesions of the lungs almost did not change during the in-patient treatment. During the treatment conducted the number of patients with genotype *1/*1, *1/*2 and *2/*2 belonging to category 4 increase up approximately equally – by 17.3% (P<0.05; $\chi^2=9.29$), 18.2% (P<0.05; $\chi^2=4.40$) and 33.3% (P>0.05), respectively. The number of multidrug resistant TB cases in the first and second groups was also almost the same – 19.0% and 18.2%, respectively.

According to bacterioscopy all SM and IM, as well as 98.3% of RM at the time of discharge from the hospital were smear-negative (Fig. 2). In addition, smear conversion was in 96.3% and 66.7% of SM and RM, respectively, and in 100% of IM. It took 58 days for conversion of positive smears for RM and IM and 47.5 days for SM, therefore, it was 1.2 times faster than in RM (P=0.020; CI=1.91...20.49) (Table 2).

According to the data of the culture method at the end of the in-patient treatment 40% of the individuals with *1/*1 and *1/*2 genotype, as well as one-third of the individuals with *2/*2 genotype remained smear-positive (Fig. 2). As a result of the treatment, the number of smear-positive patients with *1/*1 genotype decreased by almost 1.5 times (P<0.05; $\chi^2=5.83$). The smear conversion observed had almost the same speed in RM and IM – within 69 days (Table 2).

The data obtained have proven that at the beginning of treatment the signs of destruction, infiltration and disintegration were more common in the patients with genotype CYP2C19*1/*1 than in patients with CYP2C19*1/*2 or CYP2C19*2/*2 genotypes. At the end of the in-patient treatment the processes of resorption and abortion of destruction were more often associated with *1/*2 genotype. According to the preliminary data the genotype – *1/*2 mentioned below was associated with a high concentration of isoniazid and a slightly lower concentration of rifampicin in the blood during the treatment [8]. On the other hand, the patients with genoty-

pes *1/*1 or *1/*2 had approximately the same duration of the in-patient treatment and the percentage of positive smears at the beginning and at the end of the treatment provided and the same number of the developed cases of drug-resistant tuberculosis. Unfortunately, it was difficult to assess the impact of the presence of genotype *2/*2 on the tuberculosis process due to the small number of such patients.

CONCLUSIONS

1. At the beginning of the treatment the patients with genotype *1/*1 had manifestations of disintegration and destruction in pulmonary tissues more often than carriers of *1/*2 or *2/*2 genotype.

2. At the end of in-patient treatment the processes of resorption and abortion of destruction were more often associated with *1/*2 than *1/*1 genotype.

3. The patients with *1/*1 or *1/*2 genotypes had approximately the same duration of the in-patient treatment and the percentage of positive smears at the beginning and at the end of the treatment provided and the same number of the developed cases of drug-resistant tuberculosis.

REFERENCES

1. Антоненко П.Б., Кресюн В.Й. // Вісник наукових досліджень. – 2013. – №2. – С. 32-35.
2. Антоненко П.Б., Кресюн В.Й. // Одеський мед. журн. – 2013. – №5. – С. 16-20.
3. Мельник В.М., Новожилова І.О., Матусевич В.Г. та ін. // Укр. пульмонолог. журн. – 2012. – №1. – С. 5-7.
4. Наказ МОЗ України №384 від 09.06.2006 р. «Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз»: Нормативні директивні правові документи. – К., 2006. – 87 с.

5. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Матусевич В.Г. та ін. // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – №4. – С. 5-10.
6. Bertram G. *Katzung's Basic and Clinical Pharmacology*. 12th Ed. – McGraw-Hill Education, 2012. – P. 842.
7. Dymova M.A., Liashenko O.O., Poteiko P.I. et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2011. – №11. – P. 77 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/77>).
8. Falzon D., Jaramillo E., Schünemann H.J., Arentz M. // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38, №3. – P. 516-528.
9. Geetha Ramachandran, Soumya Swaminathan // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* – 2012. – №5. – P. 89-98.
10. Goldstein J.A., Blaisdell J. // *Methods Enzymol.* – 1996. – Vol. 272. – P. 210-218.
11. Mde J. Castillejos-López, García-Sancho M.C., Quiñones-Falconi F., Pérez-Padilla J.R. // *Rev. Invest. Clin.* – 2008. – Vol. 60, №1. – P. 47-57.

НАСЛІДКИ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ CYP2C19

П.Б.Антоненко, В.Й.Кресюн

Одеський національний медичний університет

Ключові слова: туберкульоз; CYP2C19; наслідки лікування

У попередніх дослідженнях було показано, що поліморфізм гена CYP2C19 у хворих на туберкульоз (ТБ) асоціював-ся з відмінностями у концентраціях рифампіцину та ізоніазиду в крові хворих. Метою дослідження було визна-чення особливостей перебігу та наслідків лікування туберкульозу легень на стаціонарному етапі в залежності від генотипу CYP2C19. Було проведено аналіз медичних карт 83 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень наприкінці стаціонарного лікування в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012 р. з урахуванням генотипу CYP2C19. На початку лікування у хворих, які мали генотип *1/*1, процеси розпаду спо-стерігались у 3 рази рідше, ніж у хворих з генотипом *1/*2 (10.3% проти 31.8%; $P<0.05$; $\chi^2=5.40$) і в 6,5 разів рідше, ніж у хворих з генотипом *2/*2 (10.3% versus 66.7%; $P<0.05$; $\chi^2=7.94$). Наприкінці стаціонарного лікування ознаки деструкції легеневої тканини спостерігались у 6.5 разів частіше за носіїв генотипу *1/*1, ніж у осіб з геноти-пом *1/*2 (29.3 versus 4.5; $P<0.05$; $\chi^2=5.61$). Ознаки розсмоктування і ущільнення легеневої тканини відзначались у 74.1% осіб з генотипом *1/*1, у 95.5% осіб з генотипом *1/*2 і 66.7% осіб з генотипом *2/*2. Вірогідна різниця між групами щодо тривалості стаціонарного лікування та розвитку хіміорезистентного туберкульозу була відсутня.

ИСХОД ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА CYP2C19

П.Б.Антоненко, В.И.Кресюн

Одесский национальный медицинский университет

Ключевые слова: туберкулез; CYP2C19; исход лечения

В предыдущих исследованиях было продемонстрировано, что полиморфизм гена CYP2C19 у больных туберкулезом (ТБ) ассоциировался с отличиями концентраций рифампицина и изониазида в крови больных. Целью исследо-вания было определение особенностей течения и исходов лечения туберкулеза легких на стационарном этапе в зависимости от генотипа CYP2C19. Был проведен анализ медицинских карт 83 больных с впервые диагно-стированным туберкулезом легких при завершении стационарного лечения в Одесском областном противо-туберкулезном диспансере в 2012 г. с учетом генотипа CYP2C19. В начале лечения у больных, имевших генотип *1/*1, процессы распада наблюдались в 3 раза реже, чем у больных с генотипом *1/*2 (10.3% против 31.8%; $P<0.05$; $\chi^2=5.40$) и в 6,5 раз реже, чем у больных с генотипом *2/*2 (10.3% против 66.7%; $P<0.05$; $\chi^2=7.94$). В конце стационарного лечения признаки деструкции легочной ткани наблюдались в 6.5 раз чаще у носителей геноти-па *1/*1, чем у лиц с генотипом *1/*2 (29.3 против 4.5; $P<0.05$; $\chi^2=5.61$). Признаки рассасывания и уплотнения легочной ткани отмечались у 74.1% пациентов с генотипом *1/*1, у 95.5% лиц с генотипом *1/*2 и 66.7% лиц с генотипом *2/*2. Достоверная разница между группами относительно длительности стационарного лечения и развития химиорезистентного туберкулеза отсутствовала.

Address for correspondence:

2, Valikhovsky lane, Odessa, 65082, Ukraine.

Tel. (48) 717-35-45. E-mail: peterantonenko@yandex.ru.

Odessa National Medical University

Received in 11.03.2014

УДК 616.12-008.1 + 616-002-008.953-091 + 616-08-039.32

ВПЛИВ ІВАБРАДИНУ НА ПОКАЗНИКИ ЛЕЙКОГРАМИ ТА ЛЕЙКОЦИТАРНИХ ІНДЕКСІВ У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ: РЕЗУЛЬТАТИ ДВОРІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

С.В.Федоров

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

THE INFLUENCE OF IVABRADINE ON THE LEUKOGRAM AND LEUKOCYTE INDEXES IN PATIENTS WITH HEART FAILURE: THE RESULTS OF 2 YEARS OBSERVATION

S.V.Fedorov

Ivano-Frankivsk National Medical University

Key words: heart failure; leukocyte indexes; Ivabradine

Heart failure (HF) is a consequence of various heart diseases. Approximately 1%-2% of the adult population in developed countries has HF, with the prevalence rising to $\geq 10\%$ among persons of 70 years old or older. Ivabradine is the first member of a new group of drugs, the specific heart rate-lowering agents, to be introduced into clinical practice for treating HF. But its effect on the leukogram is still unclear. The aim of the work was to study dynamics of the leukogram and leukocyte indexes during long-term treatment with Ivabradine in patients with the heart failure syndrome of ischemic genesis. We observed of 35 patients with stable angina II-III FC (CCS) with HF II-III FC (NYHA). All patients were randomized into two groups: 14 patients received the basic therapy medicines; the rest of 21 patients (the second group) additionally received Ivabradine. The leukogram was analyzed and leukocyte indexes were calculated during 2 years of observation. Additional prescription of Ivabradine has shown the insignificant decrease of the lymphocyte count in 2 years of treatment. It has been found that the lymphocyte count increases in patients of the basic group, and, as a consequence, the indexes of ICNL, ICN/ML decrease. Thus, Ivabradine has an additional immunotropic effect for lymphocyte count, the mechanism of which is unclear and requires further research.

За останні 20 років чисельність населення України скоротилась майже на 7 млн осіб, а за прогнозами фахівців світового банку до 2025 року скоротиться ще на 24%. Серед причин смерті у 2012 році (як і в попередні роки) домінували хвороби системи кровообігу: 65,8% від загалу тих, хто помер [1].

Поширення синдрому хронічної серцевої недостатності (СН) як наслідка серцево-судинної патології за даними національних реєстрів складає 3-5%, а з віком перевищує 10% [2]. Сучасні стратегії лікування передбачають використання медикаментів (діуретиків, блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (БРААС), β -адреноблокаторів тощо), електронних пристроїв і трансплантації серця. Поряд з цим існує необхідність детального вивчення інших, окрім надмірної активації РААС, механізмів виникнен-

ня СН та розробки новітніх терапевтичних заходів.

Численні дослідження (як експериментальні, так і клінічні) показують провідну роль активації імунної системи у прогресуванні зазначеного синдрому, яка реалізується через цитокіновий каскад, продукцію антитіл, фактори неспецифічної резистентності тощо. Викликає інтерес вивчення особливостей лейкоцитів та їх окремих популяцій при СН.

Одним із сучасних препаратів, рекомендованих для лікування СН, є івабрадин. Дія препарату реалізується через вибіркове пригнічення іонних I_f -каналів синусового вузла, що спричиняє значне зменшення частоти серцевих скорочень, покращує якість і тривалість життя хворих [3, 8, 9]. Залишаються невивченими плейотропні ефекти івабрадину, зокрема, вплив на показники лейкограми.

Метою роботи було вивчення динаміки показників лейкограми та лейкоцитарних індексів у хворих із СН під впливом тривалого використання івабрадину.

Матеріали та методи

Було обстежено 35 хворих на стабільну стенокардію напруження ФК II-III (CCS) із синдромом СН II-III ФК (NYHA). Діагноз верифікували з використанням лабораторно-інструментальних методів відповідно до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства (2012, 2013). Пацієнти були рандомізовані на дві групи: хворим першої групи (14 осіб) призначали базове лікування СН (діуретик, блокатор РААС, β -адреноблокатор, ацетилсаліцилова кислота, статин); хворим другої групи (21 особа) додатково призначали препарат «Івабрадин» (Кораксан, лабораторія Servier, Франція) в дозах по 5 чи 7,5 мг двічі на добу залежно від ЧСС.

Визначали кількість лейкоцитів периферійної крові та їх

субпопуляції. Обчислювали лейкоцитарні індекси: індекс співвідношення нейтрофілів до моноцитів (ІСНМ), індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (ІСНЛ), індекс співвідношення лімфоцитів до моноцитів (ІСЛМ), індекс співвідношення нейтрофілів до мононуклеарів (ІСН/ЛМ). Обстеження проводили на момент рандомізації, через 1 та 2 роки після початку терапії. Статистичний аналіз здійснювали із використанням стандартного пакету програм Statistica 6.1 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Проведення дослідження ґрунтувалось на засадах етичних принципів щодо наукових досліджень із включенням людей (Хельсинська декларація) та положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP – Good Clinical Practice). Дизайн дослідження був затверджений комісією з питань етики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». Усі учасники підписували інформовану згоду на участь.

Результати та їх обговорення

Серед обстежених пацієнтів домінували особи чоловічої статі – 30 хворих (85,7%). Середній вік склав $64,6 \pm 6,83$ років.

Аналіз показників лейкограми (табл. 1) засвідчив тенденцію до зменшення кількості лімфоцитів на другий рік спостереження у групі з додатковим використанням івабрадину: від $2,0 \pm 0,19$ г/л до $1,91 \pm 0,13$ ($p > 0,05$). В той же час у групі пацієнтів із СН, які перебували на базовій терапії, наприкінці другого року відмітили достовірне зростання числа лімфоцитів із $2,08 \pm 0,18$ г/л до $2,54 \pm 0,23$ г/л ($p < 0,05$).

Зазначені зміни підтвердились зміною ряду показників лейкоцитарних індексів у пацієнтів базової групи (табл. 2). Так, на другий рік спостереження відмічали зменшення показника ІСНЛ із $2,15 \pm 0,25$ до $1,49 \pm 0,14$ ($p < 0,05$), а також ІСН/ЛМ із $1,77 \pm 0,18$ до $1,22 \pm 0,19$ ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Динаміка показників лейкограми в обстежених хворих із серцевою недостатністю ($M \pm m$)

Показник, г/л	I група, n=14	II група, n=21
Лейкоцити	$6,79 \pm 0,36$	$6,17 \pm 0,26$
Через 1 рік	$7,04 \pm 0,51$	$5,91 \pm 0,36$
Через 2 роки	$6,64 \pm 0,52$	$6,06 \pm 0,37$
Еозинофіли	$0,11 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,02$
Через 1 рік	$0,14 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,02$
Через 2 роки	$0,16 \pm 0,04$	$0,13 \pm 0,03$
Лімфоцити	$2,08 \pm 0,18$	$2,0 \pm 0,19$
Через 1 рік	$2,21 \pm 0,22$	$2,05 \pm 0,20$
Через 2 роки	$2,54 \pm 0,23^*$	$1,91 \pm 0,13$
Моноцити	$0,43 \pm 0,04$	$0,37 \pm 0,04$
Через 1 рік	$0,48 \pm 0,06$	$0,32 \pm 0,03$
Через 2 роки	$0,44 \pm 0,04$	$0,35 \pm 0,03$
Паличкоядерні нейтрофіли	$0,36 \pm 0,04$	$0,34 \pm 0,08$
Через 1 рік	$0,34 \pm 0,06$	$0,32 \pm 0,04$
Через 2 роки	$0,28 \pm 0,07$	$0,25 \pm 0,03$
Сегментоядерні нейтрофіли	$3,8 \pm 0,24$	$3,55 \pm 0,41$
Через 1 рік	$3,95 \pm 0,36$	$3,11 \pm 0,25$
Через 2 роки	$3,45 \pm 0,35$	$3,40 \pm 0,24$

Примітка: * – достовірність різниці між показниками до лікування $p < 0,05$.

Таблиця 2

Динаміка показників лейкоцитарних індексів в обстежених хворих із серцевою недостатністю ($M \pm m$)

Показник	I група, n=14	II група, n=21
ІСНМ	$10,37 \pm 0,94$	$10,69 \pm 0,87$
Через 1 рік	$10,95 \pm 1,29$	$11,69 \pm 0,93$
Через 2 роки	$8,32 \pm 1,02$	$11,25 \pm 0,83$
ІСНЛ	$2,15 \pm 0,25$	$2,28 \pm 0,36$
Через 1 рік	$2,13 \pm 0,26$	$1,90 \pm 0,18$
Через 2 роки	$1,49 \pm 0,14^*$	$2,00 \pm 0,14$
ІСЛМ	$5,08 \pm 0,45$	$6,22 \pm 0,89$
Через 1 рік	$5,72 \pm 0,74$	$7,41 \pm 1,14$
Через 2 роки	$6,52 \pm 1,04$	$6,04 \pm 0,61$
ІСН/ЛМ	$1,77 \pm 0,18$	$1,84 \pm 0,25$
Через 1 рік	$1,73 \pm 0,19$	$1,61 \pm 0,14$
Через 2 роки	$1,22 \pm 0,19^*$	$1,62 \pm 0,10$

Примітка: * – достовірність різниці між показниками до лікування $p < 0,05$.

Зростання кількості лімфоцитів при СН може бути свідченням активності хронічного запального процесу. Ряд експериментальних досліджень показує, що ішемічне ушкодження міокарда зумовлює появу міокардіальних протеїнів у крові, що призводить до активації В-лімфоцитів. Останні, в свою чергу, стимулюють Т-лімфоцити та фактори неспецифічної резистентності, які поглиблюють пошкодження. Активовані В-клітини синтезують антитіла, які

депонуються в міокарді (через F(ab), Fc, Fc γ -рецептори). Водночас разом із Т-клітинами зумовлюють надмірну продукцію прозапальних цитокінів (інтерлейкінів-1, -6; фактора некрозу пухлин- α тощо) [4, 5, 6, 7].

ВИСНОВКИ

Таким чином, івабрадин володіє додатковим імуномодулюючим ефектом стосовно стримання зростання числа лімфоцитів при СН. Механізм цього явища незрозумілий та потребує подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз: Аналітично-статистичний посібник / За ред. В.М.Коваленка, В.М.Корнацького. – К.: ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска, 2013. – 236 с.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1787-1847.
3. Fox K.M., Ferrari R. // Nat. Rev. Cardiol. – 2011. – Vol. 8 (7). – P. 369-379.
4. Kaya Z., Leib C., Katus H.A. // Circ. Res. – 2012. – Vol. 110 (1). – P. 145-158.
5. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1787-1847.
6. Mosterd A., Hoes A.W. // Heart. – 2007. – Vol. 93. – P. 1137-1146.
7. She R.C., Hammond E.H. // Cardiovasc. Pathol. – 2010. – Vol. 19 (4). – P. 99-105.
8. Takeda A., Taylor S.J., Taylor R.S. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – Vol. 9. – P. 27-52.
9. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – P. e147-e239.

ВПЛИВ ІВАБРАДИНУ НА ПОКАЗНИКИ ЛЕЙКОГРАМИ ТА ЛЕЙКОЦИТАРНИХ ІНДЕКСІВ У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ: РЕЗУЛЬТАТИ ДВОРІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ**С.В.Федоров****ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»**

Ключові слова: серцева недостатність; лейкоцитарні індекси; івабрадин

Синдром серцевої недостатності (СН) є наслідком серцево-судинних захворювань. Поширення складає від 3-5% до 10%. Сучасні моделі СН підтверджують роль імунної системи в розвитку та прогресуванні синдрому. Івабрадин – сучасний препарат для лікування ішемічної хвороби серця та СН. Ще не вивчені впливи препарату на імунітет та показники лейкограми. Метою роботи було вивчення динаміки показників лейкограми та лейкоцитарних індексів у хворих із СН під впливом тривалого використання івабрадину. Обстежені 35 хворих на стабільну стенокардію ФК II-III (CCS) із СН II-III ФК (NYHA). Визначена загальна кількість лейкоцитів у периферійній крові, їх субпопуляції, обчислені лейкоцитарні індекси. У хворих із СН основної групи відмічали збільшення абсолютного числа лімфоцитів у крові і як наслідок – зменшення індексів ІСНЛ та ІСН/МЛ. Збільшення кількості лімфоцитів може бути свідченням активності запального процесу. В групі додаткового призначення івабрадину спостерігали тенденцію до зменшення кількості лімфоцитів. Таким чином, івабрадин характеризується додатковим імуномодулюючим ефектом, механізм якого потребує подальшого вивчення.

ВЛИЯНИЕ ИВАБРАДИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕЙКОГРАММЫ И ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХГОДИЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ**С.В.Федоров****ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»**

Ключевые слова: сердечная недостаточность; лейкоцитарные индексы; ивабрадин

Синдром сердечной недостаточности (СН) является следствием сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность составляет от 3-5% до 10%. Современные модели СН подтверждают роль иммунной системы в развитии и прогрессировании синдрома. Ивабрадин – современный препарат для лечения ишемической болезни сердца и СН. Ещё не изучен эффект препарата в отношении иммунитета и показателей лейкограммы в частности. Целью исследования было изучение динамики показателей лейкограммы и лейкоцитарных индексов у больных с СН при длительном лечении ивабрадином. Обследованы 35 больных со стабильной стенокардией ФК II-III (CCS) и синдромом СН II-III ФК (NYHA). Определено общее количество лейкоцитов, их субпопуляции, рассчитаны лейкоцитарные индексы. У больных с СН основной группы отмечали увеличение общего количества лимфоцитов и как следствие – уменьшение индексов ИСНЛ, ИСН/МЛ. Увеличение количества лимфоцитов при СН может быть результатом активности воспалительного процесса. В группе дополнительного лечения ивабрадином отмечали тенденцию к уменьшению количества лимфоцитов в крови. Таким образом, ивабрадин характеризуется дополнительным иммуномодулирующим действием, механизм которого неизвестен.

Адреса для листування:

76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

Тел. (66) 801-95-04. E-mail: serfed@i.ua.

Івано-Франківський національний медичний університет

Надійшла до редакції 20.05.2014 р.

УДК 616-08-039.78:616-08-035:614.273:615.035.1:617.7-007.681

ПОРІВНЯННЯ КУРСОВИХ ДОЗ ПРОТИГЛАУКОМНИХ ПРЕПАРАТІВ У DDD /НА РІК/ НА 1 ХВОРОГО ТА ЇХ ВАРТОСТІ ДЛЯ ВИБОРУ ЕФЕКТИВНОГО ТА ЕКОНОМІЧНО ДОСТУПНОГО ЛІКУВАННЯ

О.В.Макаренко, О.В.Кривов'яз*, С.О.Кривов'яз*

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія»
Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова*

Ключові слова: АТС/DDD методологія; протиглаукомні лікарські засоби; фармакотерапія

COMPARISON OF THE ANTIGLAUCOMA DRUGS COURSE DOSES IN DDD PER YEAR PER A PATIENT AND THEIR COST FOR CHOOSING THE EFFECTIVE AND AFFORDABLE TREATMENT

O.V.Makarenko, O.V.Kryvoviaz*, S.O.Kryvoviaz*

*"Dnipropetrivsk Medical Academy" State Institution, Vinnitsa National Medical University named after M.I.Pirogov**

Key words: ATC/DDD methodology; antiglaucoma medicines; pharmacotherapy

*The aim of the study was to determine the need in antiglaucoma drugs in non-monetary and monetary terms per a patient for one year of treatment using the ATC/DDD methodology. The theoretical value of monotherapy for one patient per year has been calculated using DDD for the group of drugs S01E – "Antiglaucoma agents and miotics" set by the WHO. The analysis of the results has allowed to distinguish three groups of antiglaucoma drugs depending on the cost of the annual monotherapy: domestic products of "S01E D01 – Timolol" group – less than 100,00 hrn per year per a patient, timolol of foreign manufacturers and drugs of "S01E B – Parasympathomimetics" group – 100,00 to 1000,00 hrn. The cost of treatment with carbonic anhydrase inhibitors, prostaglandin analogues and combined drugs ranges from 1 to 3,5 thousand hrn per year. The results obtained have shown that patients who use "Xalatan" (0.005% eye drops, 2.5 ml vials No.3) have the lowest demand in antiglaucoma eye drops in physical terms. However, in monetary terms the need for this drug is 1656,37 hrn per year. The inverse relationship is observed for "Pilocarpine" (1% eye drops 5 ml) and "Pilocarpine" (eye drops 10 mg/ml 5 ml). The need for physical terms *t* is the highest (29,2 vials per a patient a year), while the cost per a patient a year in monetary terms is only 165,27 hrn and 186,30 hrn, respectively.*

З даними експертів ВООЗ в світі 12,5 мільйонів людей є незрячими внаслідок глаукоми. Загальна кількість пацієнтів з цим захворюванням становить 66 мільйонів [1, 5]. Динаміка захворюваності на глаукому в Україні характеризується прогресуючим ростом: за десятилітній період поширеність глаукоми зросла на 57%, захворюваність – на 33%, чисельність диспансерної групи збільшилась

на 61,6%. У 2009 р. в Україні зареєстровано понад 220 тисяч хворих на глаукому, вперше виявлених випадків – понад 23,5 тисячі, диспансерна група складала 197,27 тисяч осіб (522,2 на 100 тис. населення). Первинна відкритокутова глаукома є найбільш поширеною формою глаукоми серед населення України. Питома вага глаукоми серед причин інвалідності по зору в нашій державі зросла з 6 до 16%

(інвалідизація по зору кожного п'ятого пацієнта була спричинена глаукомою). Зниження внутрішньоочного тиску залишається єдиним методом попередження втрати зору при глаукомі [1].

У сучасну стратегію фармакотерапії первинної глаукоми покладено досягнення «цільового» внутрішньоочного тиску (ВОТ), що забезпечує індивідуальний підхід при лікуванні. Визначення цільового ВОТ і тактики лікування передбачає врахування наступних факторів ризику прогресування глаукоми:

- наявний рівень критичного ВОТ, який не забезпечує стабілізації патологічного процесу;

О.В.Макаренко – доктор мед. наук, доцент, завідувач курсу фармакоелектроніки кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармакоелектроніки Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

О.В.Кривов'яз – канд. фармацевт. наук, доцент, завідувач кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Таблиця 1

DDD парасимпатоміметиків та інгібіторів карбоангідрази у формі очних крапель

Код за АТС-класифікацією	Назва речовини	DDD
S01EB – Парасимпатоміметики		
S01EB01	Пілокарпін	0,4 мл
S01EB02	Карбахол	0,4 мл
S01EB04	Демекарин	0,1 мл
S01EB05	Фізостигмін	0,4 мл
S01EB06	Неостигмін	0,4 мл
S01EC – Інгібітори карбоангідрази		
S01EC03	Дорзоламід	0,3 мл
S01EC04	Бринзоламід	0,2 мл

- стадія глаукомного процесу та функціональний стан хворого ока;
- швидкість прогресування глаукоми; добові коливання ВОТ;
- вік пацієнта, його загальний стан, наявність та стан компенсації супутньої патології;
- рівень артеріального тиску [1, 3].

На сучасному етапі розвитку фармації та медицини фармакотерапія глаукоми забезпечується великою кількістю лікарських засобів як вітчизняного, так і іноземного виробництва [2]. Нераціональне їх застосування може призвести до низки медичних, соціальних та економічних наслідків. Тому для моніторингу застосування протиглаукомних препаратів та порівняння даних, отриманих на різних етапах надання медичної допомоги, застосовується АТС/DDD методологія, яка використовується на міжнародному рівні з метою дослідження об'ємів ліків при тривалому застосуванні [6].

АТС/DDD методологія може бути використана для збору статистичних даних, отриманих з різних джерел, з використанням ліків в різних аспектах. Застосування АТС системи дозволяє чітко визначити об'єм споживання конкретного лікарського засобу за певним показанням, яке визначається АТС кодом препа-

рату. Особливо це важливо для препаратів, які можуть використовуватись за різними АТС кодами, як то антибіотики, глюкокортикоїди чи інші препарати. Така прив'язка DDD препаратів до їх АТС кодів дозволяє стандартизувати підходи до визначення об'ємів споживання лікарських засобів за певний період та дає можливість порівнювати застосування ліків у різних країнах, регіонах, різних системах охорони здоров'я в різні періоди часу [6].

Переважно застосовуються такі одиниці виміру, як кількість DDDs/1000 населення/день або у випадку вивчення листків призначень в умовах стаціонару – DDDs/100 ліжкоднів. Показники продажу або кількості прописаних ліків, виражені в DDDs/1000 населення/день, показують, що якийсь % населення з певним захворюванням щоденно одержує певне лікування. У випадку відомої тривалості курсу лікування загальна кількість DDDs може бути розрахована як загальна кількість курсів лікування та співвіднесена до чисельності населення.

Метою роботи було визначення потреби в економічно вигідних протиглаукомних лікарських засобах з розрахунку на 1 пацієнта на рік лікування за допомогою АТС/DDD методології у натуральному та грошовому вимірах. В подальшому порівнян-

ня результатів дослідження з обсягами споживання протиглаукомних засобів та даними захворюваності стане підґрунтям для оцінки якості лікування первинної відкритокутової глаукоми і відповідності уніфікованому клінічному протоколу медичної допомоги та адаптованій клінічній настанові.

Матеріали та методи

Для оцінки вартості монотерапії глаукоми на одного пацієнта на рік було враховано встановлені ВООЗ DDD для досліджуваної групи препаратів S01E – «Протиглаукомні засоби та міотики» [4]. Так, DDD парасимпатоміметиків та інгібіторів карбоангідрази встановлені для кожної діючої речовини (табл. 1) [4].

Для симпатоміметиків аналогів простагландину, β-адреноблокаторів та інших протиглаукомних препаратів (у тому числі комбінованих очних крапель) DDD визначали на основі разової дози (або вмісту одnodозового контейнера), яку визначено як дві краплі (по одній в обидва ока), що становить 0,1 мл [6] та частоти застосування [2]. Таким чином, DDD визначали за формулою 1:

$$DDD = SD \times N, \quad (1)$$

де: DDD – середня підтримуюча добова доза, мл;
SD – разова доза, мл;
N – кількість прийомів протягом доби, разів.

Тобто, для очних крапель, що застосовуються один раз на день, DDD становить 0,1 мл, двічі на день – 0,2 мл тощо. Для одnodозових контейнерів DDD відповідає об'єму одного контейнера [4].

Оскільки глаукома є захворюванням з хронічним перебігом та потребує безперервного застосування лікарських засобів, починаючи з моменту встановлення діагнозу та призначення схеми лікування, то, базуючись на наведених даних, бу-

Таблиця 2

Показник DDD/на рік/на 1 хворого та потреба в протиглаукомних засобах у грошовому вимірі

Торговельна назва та форма випуску препарату	Виробник	Вартість 1 упаковки, грн	DDD, мл	Вартість DDDs/рік/1 пацієнта, грн
1	2	3	4	5
S01E A Симпатоміметики для лікування глаукоми				
S01E A05 Бримонідин				
Альфаган П, кр. очні 1.5 мг/мл 5 мл №1	Allergan Inc. (США)	156,69	0,3	3431,51
Бримонал, 0.2% кр. очні 0.2% 10 мл	Unimed Pharma (Словацька Республіка)	120,08	0,2	876,58
Люксфен, кр. очні 2 мг/мл 5 мл №1	Jelfa (Польща)	59,54	0,2	869,28
S01E B Парасимпатоміметики				
S01E B01 Пілокарпін				
Пілокарпін, кр. очні 10 мг/мл 5 мл фл. №1	Фармак ВАТ (Україна)	6,38	0,4	186,30
Пілокарпін, кр. очні 10 мг/мл 10 мл фл. №1	Фармак ВАТ (Україна)	8,51	0,4	124,25
Пілокарпіну гідрохлорид, кр. очні 1% 5 мл	ДЗ ДНЦЛЗ ТОВ (Україна)	5,66	0,4	165,27
S01E B51 Пілокарпін, комбінації				
Фотил, кр. очні 5 мл фл. №1	Santen (Фінляндія)	37,87	0,2	552,90
Фотил форте, кр. очні 5 мл фл. №1	Santen (Фінляндія)	38,76	0,2	565,90
S01E C Інгібітори карбоангідази				
S01E C03 Дорзоламід				
Дорзамед, кр. очні р-н 2% 5 мл №1	World Medicine Ophthalmics Limited (Велика Британія)	115,50	0,3	2529,45
S01E C04 Бринзоламід				
Азопт, кр. очні 10 мг/мл 5 мл	Alcon Laboratories (UK) (Велика Британія)	97,59	0,2	1424,81
S01E D Блокатори бета-адренорецепторів				
S01E D01 Тимолол				
Арутимол, кр. очні 0.25% 5 мл	Chauvin ankerpharm (Німеччина)	14,19	0,2	207,17
Арутимол, кр. очні 0.5% 5 мл	Chauvin ankerpharm (Німеччина)	20,77	0,2	303,24
Кузимолол, кр. очні 0.25% 5 мл	Alcon Cusi (Іспанія)	15,27	0,2	222,94
Кузимолол, кр. очні 0.5% 5 мл	Alcon Cusi (Іспанія)	21,34	0,2	311,56
Норматин, кр. очні 0.5% 5 мл №1	World Medicine (Велика Британія)	20,20	0,2	294,92
Окумед, кр. очні 0,25% 5 мл №1	Promed Exsports Pvt. Ltd. (Індія)	45,00	0,2	657,00
Окумед, кр. очні 0,5% 5 мл №1	Promed Exsports Pvt. Ltd. (Індія)	55,00	0,2	803,00
Офтан тимолол, 0.5% кр. очні 5 мл	Santen (Фінляндія)	13,51	0,2	197,25
Офтимол, кр. очні 5 мг/мл 10 мл №1	Фармак ВАТ (Україна)	8,60	0,2	62,78
Тимолол, кр. очні 0.5% 5 мл	Elegant India (Індія)	5,80	0,2	84,68
Тимолол, кр. очні 2.5 мг/мл 10 мл	Дарниця ПАТ (Україна)	4,9	0,2	35,77
Тимолол, кр. очні 5 мг/мл 5 мл	Дарниця ПАТ (Україна)	5,38	0,2	78,55
Тимолол, кр. очні 5 мг/мл 10 мл	Дарниця ПАТ (Україна)	7,81	0,2	57,01
Тимолол, кр. очні 2.5 мг/мл 10 мл	Фармак ВАТ (Україна)	5,69	0,2	41,54
Тимололу малеат, кр. очні 0.25% 10 мл	Біофарма ЗАТ (Україна)	5,42	0,2	39,57
Тимололу малеат, кр. очні 0.5% 5 мл	Біофарма ЗАТ (Україна)	5,19	0,2	75,77
Тимололу малеат, кр. очні 0.5% 10 мл	Біофарма ЗАТ (Україна)	5,4	0,2	39,42
Тимолол, кр. очні 5 мг/мл 5 мл	Фармак ВАТ (Україна)	5,19	0,2	75,77

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5
Тимолол, кр. очні 5 мг/мл 10 мл	Фармак ВАТ (Україна)	6,95	0,2	50,74
S01E D02 Бетаксоллол				
Беталмік, кр. очні 0.5% 10 мл	Unimed Pharma (Словацька Республіка)	33,11	0,2	241,70
Бетоптик S, кр. очні 0.25% 5 мл	Alcon-Couvreur (Бельгія)	39,53	0,2	577,14
S01E D51 Тимолол, комбінації				
Азарга, кр. очні 5 мл №1	Alcon Laboratories (UK) (Велика Британія)	113,60	0,2	1658,56
Ганфорт, кр. очні 3 мл №1	Allergan (Ірландія)	204,21	0,1	2484,56
Дуотрав, кр. очні 2.5 мл фл. №1	Alcon Laboratories (UK) (Велика Британія)	168,75	0,1	2463,75
Комбіган, кр. очні 5 мл №1	Allergan (Ірландія)	156,20	0,2	2280,52
Ксалаком, кр. очні 2.5 мл фл. №1	Pfizer Inc. (США)	219,85	0,1	3209,81
Ланотан Т, кр. очні 2.5 мл фл. №1	Фармак ВАТ (Україна, Київ)	119,91	0,1	1750,69
S01E E Аналоги простагландинів				
S01E E01 Латанопрост				
Ланотан, кр. очні 0.05 мг/мл 2.5 мл №1	Фармак ВАТ (Україна, Київ)	103,54	0,1	1511,68
Ксалатан, кр. очні 0,005% фл. 2,5 мл № 1	Pfizer Inc. (США)	169,39	0,1	2473,09
Ксалатан, кр. очні 0,005% фл. 2,5 мл № 3	Pfizer Inc. (США)	340,35	0,1	1656,37
Латанокс, кр. очні 0,05 мг/мл фл.-крапельн. 2,5 мл № 1	Jadran (Хорватія)	79,52	0,1	1160,99
S01E E04 Травопрост				
Траватан, кр. очні 40 мкг/мл фл.-крапельн. 2,5 мл № 1	Alcon Laboratories (UK) (Велика Британія)	136,48	0,1	1992,61
S01E E05 Тафлупрост				
Тафлотан, кр. очні 15 мкг/мл 0.3 мл №30	Santen (Фінляндія)	199,65	0,3	2429,08
Тафлотан, кр. очні 15 мкг/мл 2.5 мл №1	Santen (Фінляндія)	88,32	0,1	1289,47

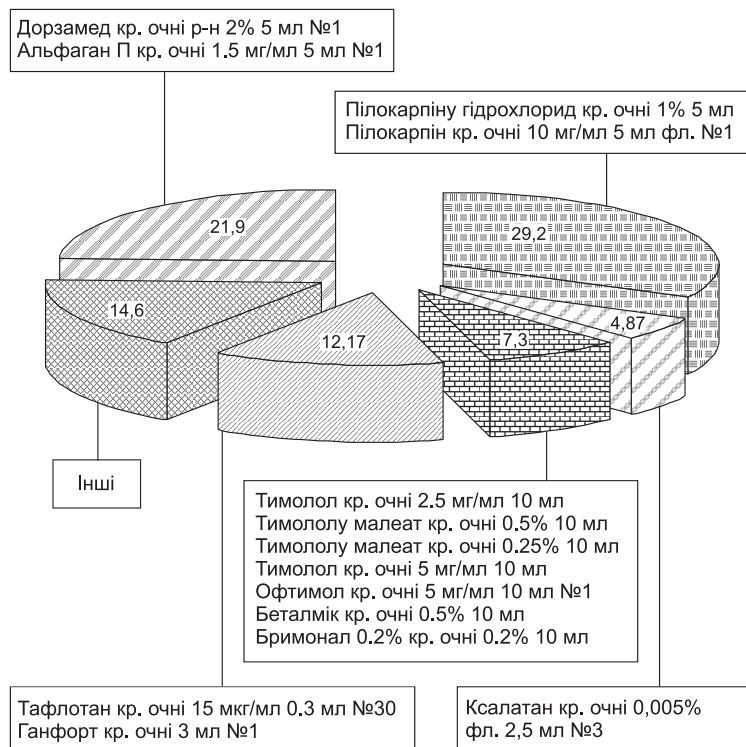


Рис. Потреба в протиглаукомних засобах в упаковках (натуральний вимір). Співвідношення ТН за окремими МНН представлено у %

ло розроблено формулу 2 для розрахунку показника вартості DDDs/рік/1 пацієнта (грн):

$$C_{DDDs} = \frac{P}{V} \times DDD \times 365, \quad (2)$$

де: C_{DDDs} – вартість DDDs/рік/1 пацієнта, грн;

P – середньозважена роздрібна вартість 1 упаковки ЛП, грн;

V – об'єм флакона ЛП, мл;

DDD – середня підтримуюча добова доза, мл;

365 – тривалість року в днях.

Результати та їх обговорення

Отже, на основі запропонованої ВООЗ методики за розробленими формулами 1 та 2 було розраховано DDD та вартість DDDs на рік на одного пацієнта для очних крапель, наявних на фармацевтичному ринку України та які застосовуються у складі різних схем фармакотерапії глаукоми (табл. 2).

Проведений аналіз отриманих результатів дозволив виділити три групи протиглаукомних препаратів у залежності від вартості річної монотерапії. Так, вітчизняні препарати групи «S01E D01 – Тимолол» потребують найнижчих витрат на лікування, що становить менше 100,00 грн на рік на одного пацієнта. Для препаратів тимололу закордонних фірм-виробників та препаратів групи «S01E B – Парасимпатоміметики» вартість лікування одного пацієнта протягом року знаходиться в межах від 100,00 до 1000,00 грн. Найбільші фінансові витрати (від 1 до 3,5 тис. грн/рік) на лікування витрачають пацієнти, які використовують терапію інгібіторами карбоангідази, аналогами простагландинів та комбінованими препаратами.

Крім цього, розраховували потребу в протиглаукомних лікарських засобах у натуральному вимірі на одного пацієнта на рік при умові монотерапії, виходячи з об'єму і середньозваженої роздрібною ціни флакону, а також розрахованої DDD (рис.).

Отримані результати показали, що найменшу потребу у протиглаукомних очних краплях у натуральному вимірі мають пацієнти, які застосовують «Ксалаган» (краплі очні 0,005% флакони по 2,5 мл №3). Проте у грошовому вимірі потреба в даному препараті складає 1656,37 грн/рік. Зворотна залежність спостерігається для препаратів «Пілокарпіну гідрохлорид» (краплі очні 1% 5 мл) та «Пілокарпін» (краплі очні 10 мг/мл 5 мл флакони №1): потреба в натуральному вимірі є найвищою (29,2 упаковки на пацієнта на річний курс

лікування), в той час як витрати для одного пацієнта протягом року в грошовому еквіваленті складають лише 165,27 грн та 186,30 грн відповідно.

ВИСНОВКИ

Отримані дані дають можливість аналізувати схеми протиглаукомної фармакотерапії, базуючись не лише на їхній клінічній ефективності та доказовості, але також на оцінці витрат на призначене лікування.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні кількісних показників відношень між втратою зору і зменшенням якості життя. Відновлення показника якості життя при лікуванні як показника його ефективності дозволить використовувати фармакоекономічний метод аналізу «витрати – ефективність» при виборі протиглаукомних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Глаукома первинна відкритокутова: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу: www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/816/816dod4_2.doc.
2. Компендиум on-line. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу: <http://compendium.com.ua>.
3. Наказ МОЗ України від 23 листопада 2011 року №816 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини». – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу: www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/816/2011_816_nakaz.doc.
4. ATC/DDD Index 2013. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу: http://www.whocc.no/atc_ddd_index.
5. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness : action plan 2006-2011. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу: http://www.who.int/blindness/Vision2020_report.pdf
6. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу: http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf.

ПОРІВНЯННЯ КУРСОВИХ ДОЗ ПРОТИГЛАУКОМНИХ ПРЕПАРАТІВ У DDD /НА РІК/ НА 1 ХВОРОГО ТА ЇХ ВАРТОСТІ ДЛЯ ВИБОРУ ЕФЕКТИВНОГО ТА ЕКОНОМІЧНО ДОСТУПНОГО ЛІКУВАННЯ

О.В.Макаренко, О.В.Кривов'яз*, С.О.Кривов'яз*

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія», Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова*

Ключові слова: АТС/DDD методологія; протиглаукомні лікарські засоби; фармакотерапія

Робота присвячена визначенню потреби в протиглаукомних лікарських засобах у натуральному і грошовому вимірах у розрахунку на 1 пацієнта на рік лікування за допомогою АТС/DDD методології. Враховуючи встановлені ВООЗ DDD для досліджуваної групи препаратів S01E – «Протиглаукомні засоби та міотики», ми розраховували теоретичну вартість монотерапії для одного пацієнта на рік. Проведений аналіз отриманих результатів дозволив виділити три групи протиглаукомних препаратів у залежності від вартості річної монотерапії: вітчизняні препарати групи «S01E D01 – Тимолол» – менше 100,00 грн на рік на одного пацієнта; препарати тимололу зарубіжних фірм-виробників і препарати групи «S01E B – парасимпатоміметики» – від 100,00 до 1000,00 грн на рік. Вартість терапії інгібіторами карбоангідази, аналогами простагландинів і комбінованими препаратами становить від 1 до 3,5 тис. грн на рік. Отримані результати показали, що найменшу потребу в протиглаукомних очних краплях у натуральному вимірі мають пацієнти, які застосовують «Ксалаган» (краплі очні 0,005% флакони по 2,5 мл №3). Однак у грошовому вираженні потреба в цьому препараті становить 1656,37 грн/рік.

Зворотна залежність спостерігається для препаратів «Пілокарпін» (краплі очні 1% 5 мл) і «Пілокарпін» (краплі очні 10 мг/мл 5мл флакони №1). Потреба в натуральному вимірі є найвищою (29,2 упаковки на пацієнта на рік), в той час як витрати для одного пацієнта протягом року в грошовому еквіваленті становлять лише 165,27 грн і 186,30 грн відповідно.

СРАВНЕНИЕ КУРСОВЫХ ДОЗ ПРОТИВОГЛАУКОМНЫХ ПРЕПАРАТОВ В DDD /В ГОД/ НА 1 БОЛЬНОГО И ИХ СТОИМОСТИ ДЛЯ ВЫБОРА ЭФФЕКТИВНОГО И ЭКОНОМИЧЕСКИ ДОСТУПНОГО ЛЕЧЕНИЯ

О.В.Макаренко, Е.В.Кривовяз*, С.А.Кривовяз*

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия», Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова*

Ключевые слова: АТС/DDD методология; противоглаукомные лекарственные средства; фармакотерапия

Работа посвящена определению потребности в противоглаукомных лекарственных средствах в натуральном и денежном измерении в расчете на 1 пациента на год лечения с помощью АТС/DDD методологии. Учитывая установленные ВОЗ DDD для исследуемой группы препаратов S01E – «Противоглаукомные средства и миотики», мы рассчитали теоретическую стоимость монотерапии для одного пациента в год. Проведенный анализ полученных результатов позволил выделить три группы противоглаукомных препаратов в зависимости от стоимости годовой монотерапии: отечественные препараты группы «S01E D01 – Тимолол» – менее 100,00 грн в год на одного пациента; препараты тимолола зарубежных фирм-производителей и препараты группы «S01E B – Парасимпатомиметики» – от 100,00 до 1000,00 грн. Стоимость терапии ингибиторами карбоангидразы, аналогами простагландинов и комбинированными препаратами составляет от 1 до 3,5 тыс. грн в год. Полученные результаты показали, что наименьшую потребность в противоглаукомных глазных каплях в натуральном измерении имеют пациенты, применяющие «Ксалатан» (капли глазные 0,005% флаконы по 2,5 мл №3). Однако в денежном выражении потребность в данном препарате составляет 1656,37 грн/год. Обратная зависимость наблюдается для препаратов «Пилокарпин» (капли глазные 1% 5 мл) и «Пилокарпин» (капли глазные 10 мг/мл 5 мл флаконы №1). Потребность в натуральном измерении является самой высокой (29,2 упаковки на пациента в год), в то время как расходы для одного пациента в течение года в денежном эквиваленте составляют лишь 165,27 грн и 186,30 грн соответственно.

Адреса для листування:

21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Тел. (97) 722-63-45. E-mail: SK16124@rambler.ru.

Вінницький національний медичний університет

ім. М.І.Пирогова

Надійшла до редакції 01.03.2014 р.

Доклінічні дослідження



UDC 615.252.349:615.214.22.3:616.379-008.64

THE EFFECT OF DIACAMPH HYDROCHLORIDE ON THE CORTISOL CONTENT IN THE BLOOD OF RATS WITH DIABETES MELLITUS MODELLED AGAINST THE IMMOBILIZATION STRESS BACKGROUND

R.D.Zakrutnyi, S.Yu.Shtrygol', S.I.Merzlikin

National University of Pharmacy

Key words: diacamph hydrochloride; cortisol; diabetes mellitus; chronic immobilization stress

The aim of our study was to determine the effect of diacamph hydrochloride, an original antihyperglycemic drug, on the cortisol content in the blood of animals with a combined model of diabetes mellitus and chronic stress. The experiment was performed on mature male rats. Diabetes mellitus of the 1-st type was modelled by a single injection of alloxan monohydrate (150 mg/kg subcutaneously) and chronic immobilization stress was induced by putting the animals into tight boxes for 16 hours daily over 15 days period beginning from the 11-th day after alloxan injection. It has been found that the concentration of cortisol in the blood plasma of animals of the control pathology group increased essentially as compared to the intact control group. The concentration increased from 77.51 ng/mol to 421.65 ng/mol, i.e. became 5.4 times higher ($p < 0.001$). It indicates intensity of corticosteroid-mediated mechanisms of stress-response behaviour against the background of modelled diabetes mellitus. Taking contra-insular properties of corticosteroids into account such effect of prolonged immobilization against the background of diabetes mellitus should be considered to be particularly unfavourable. Diacamph hydrochloride (intraperitoneal injections of 25 mg/kg daily) not only reduced glycemia, but also was likely to decrease the blood cortisol content to 172.0 ng/ml on the average as compared to the value in the control pathology group ($p < 0.001$). Bemethyl, a classical actoprotector, used as a reference drug (intraperitoneal injections of 50 mg/kg daily) was found to be statistically significantly inferior to diacamph hydrochloride ($p < 0.001$) as it decreased the cortisol concentration only to 253.35 ng/ml on the average. The results testify stress-protective properties of diacamph hydrochloride under diabetes mellitus conditions and substantiate the prospects of its further studying as a potential adaptogenic and stress-protective drug. The mechanism of diacamph hydrochloride action is associated with its effect on endocrinous mechanisms of stress reaction.

Often psychological problems and mental disorders occur in patients suffering from diabetes mellitus (DM). Performance impairment, rapid fatigability, decreased resistance to stress factors can be observed; it has a significant impact on the quality of life [2, 5, 7, 8] and requires effective correction. It has been found in the previous studies that benzimidazole derivative of diacamph hydrochloride (DH) possessing the antihyperglycemic properties has a powerful actoprotective effect by increasing physical endurance with normoglycemia without affecting the sugar blood level, especially in the DM model, when the increase of physical endurance is followed by normalization of glycemia [3]. These pharmacological properties show the presence of the adaptogenic activity in DH. The question of mechanisms for the DH po-

sitive effect on the body's adaptive capacity remains still unclear. It is well known that one of the important elements of adaptogenesis and the stress reaction course is provided by corticosteroids [1]. Therefore, the aim of this work is to determine the DH effect on the cortisol content in the animal blood with the DM model on the background of the chronic stress.

Materials and Methods

Tests were carried out in white non-pedigree male rats with the initial weight of 160-180 g. The choice of the animal's gender is conditioned by the fact that the impact of cyclical fluctuations of the endocrine profile in male animals is largely leveled off.

All rats were randomized into 4 groups of 7 animals each. Group 1 consisted of intact normoglycemic rats. Animals of group 2

(control pathology) were modelled the alloxan DH; for this purpose animals were given a single subcutaneous injection of alloxan monohydrate (Sigma, USA) after 24-hour food deprivation, in the dose of 150 mg/kg as 5% solution in acetate buffer, pH 4.5 [6]. Before the DH model test and in 11 days the control of the sugar blood level from the tip of the tail was carried out (glucose oxidase test). Glycemia should exceed 11 mmol/L, which confirms the development of the model DM [6]. Then this group of animals was subjected to the effect of chronic immobilization stress (CIS) for 15 days [1]. Animals of this group were injected with 0.9% NaCl solution in the dose of 0.5 mg/kg intraperitoneally (i.p.).

Group 3 consisted of rats with the DM and CIS model; they were injected DH once a day in a conditionally effective dose of 25 mg/kg i.p. [3]. Group 4 comprised animals on the background of DM and CIS; they were injected a referen-

Table

The effect of diacamhp hydrochloride and bemithylum on the cortisol content in the rats' blood with the diabetes mellitus model on the background of the immobilization stress (n=7)

Animal groups	Blood cortisol concentration, ng/ml
Intact control	77.51±3.36
DM and CIS, 0.9% NaCl solution (control pathology)	421.65±11.0*
DM and CIS, diacamhp hydrochloride (25 mg/kg i.p.)	172.00±6.54**
DM and CIS, bemithylum (50 mg/kg ip)	253.35±6.93**^

Notes:

- 1) DM – diabetes mellitus, CIS – chronic immobilization stress, i.p. – intraperitoneally;
- 2) * – statistically significant difference with the intact control ($p < 0.001$);
- 3) # – statistically significant difference with the control pathology ($p < 0.001$);
- 4) ^ – statistically significant difference with the value on the background of diacamhp hydrochloride ($p < 0.001$).

ce drug, the well known actoprotector bemithylum in the dose of 50 mg/kg i.p. [4].

Rats were decapitated immediately after removal from the cages on the 15th day of immobilization and the cortisol content in blood plasma was determined by the immunoenzyme method using standard set CORTISOL KIT (Germany) on Hipson equipment (Czech Republic). The results were subjected to statistical analysis using Student's t-test.

Results and Discussion

DH unlike bemithylum reduced hyperglycemia already on the first day of application. Thus, if in the control pathology group the sugar blood level on the 11th day of DM modelling was 11.71 ± 0.01 mmol/L against 6.72 ± 0.07 mmol/L in the initial state ($p < 0.001$), and in the bemithylum group – 11.80 ± 0.07 mmol/L against 6.67 ± 0.03 mmol/L ($p < 0.001$), then va-

lues in the DH group after the first injection were 9.15 ± 0.07 mmol/L ($p < 0.05$ in relation to the values of the control pathology and bemithylum groups) against 6.60 ± 0.06 mmol/L. These data confirm the presence of antihyperglycemic properties in DH.

The results of the cortisol content determination in blood plasma are given in Table.

According to the table data, a significant increase of the cortisol content in blood plasma is observed under conditions of the combined DM and CIS model (by 5.4 times compared to the intact control, $p < 0.001$). This testifies of the strain of the stress reaction course mechanisms dependent from glucocorticoids. Taken into account the fact that corticosteroids have contrinsular (diabetogenic) properties the effect of prolonged immobilization should be considered especially unfavourable for DM.

On the background of DH a significant decrease (by 2.5, $p < 0.001$) of the concentration of the tested hormone in the blood took place. Such impact shows not only the stress protective properties of DH, but it can also take part in anti-diabetic effect mechanisms, and it requires further study.

Bemithylum produced the similar in direction, but much weaker effect reducing the increased cortisol level by 1.7 times ($p < 0.001$ in relation to the control pathology). These results comply with the well known stress protective properties of this drug [1]. The hormone content exceeded the output level by 3.3 times. However, bemithylum was inferior to DH ($p < 0.001$) in ability to counteract the increase of the cortisol content in the blood under the conditions of CIS.

Thus, the results show the presence of the stress protective properties in DH under the conditions of DM on the basis of reduction of the increased cortisol content in the blood and substantiate the prospects of further study of this drug as a potential adaptogene and stress protector.

CONCLUSIONS

1. The cortisol content significantly increases in animals with the alloxan diabetes mellitus model on the background of chronic immobilization stress, and it testifies of the strain of glucocorticoids-dependent mechanisms of the stress reaction.

2. Diacamhp hydrochloride (25 mg/kg) reduces significantly the cortisol content in the blood probably exceeding bemithylum (50 mg/kg). Thus, the stress protective properties of the drug studied reveal.

REFERENCES

1. Киричек Л.Т. Стресспротекторы в эксперименте и в клинике. – Х.: ИПП «Контраст», 2008. – 304 с.
2. Паньків В.И. // *Новости медицины и фармации*. – 2011. – №383. – С. 22-24.
3. Пат. на корисну модель 70732 Україна, МПК (2012.01) С 07 D 235/16 (2006.01), А 61 К 31/4184 (2006.01), А 61 Р 9/00 (±)-Цис-3-(2'-бензімід-азоліл)-1,2,2-триметил-циклопентанкарбонової кислоти гідрохлорид, який виявляє актопротекторну дію / С.І.Мерзлікін, Р.Д.Закрутний, С.Ю.Штриголь, С.М.Коваленко. Заявник та патентовласник: Національний фармацевтичний університет. – №u2011 13990. Заявл.: 28.11.2011. Опубл.: 25.06.2012. – Бюл. №12. – 4 с.

4. Путкевич Э.С., Лозинский М.О., Лызииков А.Н. и др. Бемитил (*bemitylum*) – антигипоксант, актопротектор: фармакологические эффекты и клиническое применение в медицине: Информ. бюл. – К., 2001. – 44 с.
5. Chyun D.A., Meikus G.D., Katten D.M. et al. // *Bio. Rest. Nurs.* – 2008. – Vol. 7. – P. 279-288.
6. Dave K.R., Katyare S.S. // *J. of Endocrinol.* – 2002. – Vol. 175, №1. – P. 241-250.
7. Jacobson A.M., de Groot M., Samson J.A. // *Diabetes Care.* – 1994. – Vol. 17, №4. – P. 267-274.
8. Imanyama I., Plotnikoff R., Corneya K. et al. // *Health and Quality of Life Outcomes.* – 2011. – Vol. 9. – P. 115.
9. Wilfley D., Berkowitz R., Goebel-Fabbri A. et al. // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34. – P. 858-860.

ВПЛИВ ДІАКАМФУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ВМІСТ КОРТИЗОЛУ В КРОВІ ЩУРІВ ІЗ МОДЕЛЛЮ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА ТЛІ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ

Р.Д.Закрутний, С.Ю.Штрыголь, С.І.Мерзлікін

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: діакамфу гідрохлорид; кортизол; цукровий діабет; хронічний іммобілізаційний стрес

Мета дослідження полягала у визначенні впливу оригінального антигіперглікемічного препарату діакамфу гідрохлориду на вміст кортизолу в крові тварин із комбінованою моделлю цукрового діабету та хронічного стресу. Експеримент виконано на дорослих щурах самцях. Цукровий діабет I типу моделювали алоксану моногідратом (150 мг/кг підшкірно одноразово), хронічний іммобілізаційний стрес – розміщенням тварин у тисних пеналах на 16 год щодня протягом 15 діб, починаючи з 11 дня після введення алоксану. Встановлено, що концентрація кортизолу в плазмі крові тварин групи контрольної патології значно зростає відносно інтактного контролю – у середньому з 77,51 нг/мл до 421,65 нг/мл, тобто у 5,4 рази ($p < 0,001$). Це свідчить про напруженість зумовлених кортикостероїдами механізмів перебігу стрес-реакцій на тлі модельного цукрового діабету. З урахуванням контринсулярних властивостей кортикостероїдів такий ефект тривалої іммобілізації на тлі цукрового діабету слід вважати особливо несприятливим. Діакамфу гідрохлорид (25 мг/кг внутрішньоочередовно щоденно) не тільки зменшував глікемію, але й вірогідно знижував вміст кортизолу в крові в середньому до 172,0 нг/мл ($p < 0,001$ відносно показника групи контрольної патології). Препарат порівняння класичний актопротектор бемітил (50 мг/кг внутрішньоочередовно щоденно) статистично значуще поступався діакамфу гідрохлориду ($p < 0,001$), зменшуючи концентрацію кортизолу в середньому лише до 253,35 нг/мл. Результати свідчать про стреспротекторні властивості діакамфу гідрохлориду в умовах цукрового діабету та обґрунтовують перспективність його подальшого вивчення як потенційного адаптогенного та стреспротекторного засобу. Механізм дії діакамфу гідрохлориду пов'язаний із його впливом на ендокринні механізми стрес-реакції.

ВЛИЯНИЕ ДИАКАМФА ГИДРОХЛОРИДА НА СОДЕРЖАНИЕ КОРТИЗОЛА В КРОВИ КРЫС С МОДЕЛЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ФОНЕ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

Р.Д.Закрутний, С.Ю.Штрыголь, С.И.Мерзликин

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: диакамфа гидрохлорид; кортизол; сахарный диабет; хронический иммобилизационный стресс

Цель исследования заключалась в определении влияния оригинального антигипергликемического препарата диакамфа гидрохлорида на содержание кортизола в крови животных с комбинированной моделью сахарного диабета и хронического стресса. Эксперимент выполнен на взрослых крысах-самцах. Сахарный диабет I типа моделировали алоксана моногидратом (150 мг/кг подкожно однократно), хронический иммобилизационный стресс – помещением животных в тесные пеналы на 16 суток ежедневно в течение 15 дней, начиная с 11 дня после введения алоксана. Установлено, что концентрация кортизола в плазме крови животных группы контрольной патологии значительно возрастает относительно интактного контроля – в среднем с 77,51 нг/мл до 421,65 нг/мл, то есть в 5,4 раза ($p < 0,001$). Это свидетельствует о напряженности обусловленных кортикостероидами механизмов течения стресс-реакции на фоне модельного сахарного диабета. С учетом контринсулярных свойств кортикостероидов такой эффект длительной иммобилизации на фоне сахарного диабета следует считать особенно неблагоприятным. Диакамфа гидрохлорид (25 мг/кг внутривнутрибрюшинно ежедневно) не только уменьшал гликемию, но и достоверно снижал содержание кортизола в крови в среднем до 172,0 нг/мл ($p < 0,001$ по сравнению с показателем группы контрольной патологии). Препарат сравнения классический актопротектор бемитил (50 мг/кг внутривнутрибрюшинно ежедневно) статистически значимо уступал диакамфа гидрохлориду ($p < 0,001$), уменьшая концентрацию кортизола в среднем лишь до 253,35 нг/мл. Результаты свидетельствуют о стреспротекторных свойствах диакамфа гидрохлорида в условиях сахарного диабета и обосновывают перспективность его дальнейшего изучения как потенциального адаптогенного и стреспротекторного средства. Механизм действия диакамфа гидрохлорида связан с его влиянием на эндокринные механизмы стресс-реакции.

УДК 615.31:547.03

ПОШУК РЕЧОВИН ІЗ КАРДІОПРОТЕКТИВНОЮ АКТИВНІСТЮ В РЯДУ ПОХІДНИХ ГАЛОГЕНІДІВ 1-АЛКІЛ- ТА КАРБОКСІАЛКІЛ-4-ІЛІДЕНАМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛІУ

І.Ф.Бєленічев, Л.І.Кучеренко, Ю.А.Волчик, О.О.Нагорна*, І.А.Мазур, Н.В.Парнюк, М.О.Авраменко, О.О.Портна**

Запорізький державний медичний університет
Національний медичний університет ім. О.Богомольця*
НВО «Фарматрон»**

Ключові слова: 4-аміно-1,2,4-триазол; галогеніди 1-алкіл- та карбоксіалкіл-4-іліденаміно-1,2,4-триазолій; кардіопротективна дія; гостра токсичність

SEARCH OF SUBSTANCES WITH THE CARDIOPROTECTIVE ACTIVITY IN THE SERIES OF DERIVATIVES OF HALOGENIDES 1-ALKYL- AND CARBOXYALKYL-4-YLIDENEAMINO-1,2,4-TRIAZOLE

I.F.Belenichev, L.I.Kucherenko, Yu.A.Volchik, O.O.Nagorna*, I.A.Mazur, N.V.Parnyuk, M.O.Avramenko, O.O.Portna**
Zaporizhzhia State Medical University, National Medical University named after O.O.Bogomolets*,
"Pharmatron" Research and Production Association**

Key words: 4-amino-1,2,4-triazole; halogenides 1-alkyl- and carboxyalkyl-4-ylideneamino-1,2,4-triazole; cardioprotective effect; acute toxicity

In spite of achievements in the sphere of highly effective drugs creation for treating cardiovascular diseases the problem is still urgent since mortality is high because of these diseases, and it takes the 2-nd – 3-d place among the population of industrially developed countries. In the Research and Production Association "Pharmatron" a new approach concerning creation of new effective anti-anginal drugs has been developed; it is a chemical modification of position 1 and 4 of 1,2,4-triazole molecule by introduction of the structural fragments of the most active medicines and structures imitating sites of adrenergic receptors. Bromides of 1-(alkyl) carboxyalkyl-4-ylideneamino-1,2,4-triazole have been synthesized at the Pharmaceutical Chemistry department of Zaporizhzhia State Medical University under the supervision of professor I.A.Mazur. The cardioprotective activity of 12 compounds – derivatives of 1-carboxyalkyl-4-ylideneamino-1,2,4-triazole bromides and 1-alkyl-4-ylideneamino-1,2,4-triazole bromides has been investigated. The experiments were conducted in 510 white outbred male rats weighing 120-130 g from the mouse bank of the Institute of Pharmacology and Toxicology of the AMS of Ukraine. Determination of acute toxicity of the compounds investigated was conducted according to Kerber method. It has been found that LD₅₀ of these compounds when introduced intraabdominally to rats is within 29.5-295 mg/kg. It allows to refer the compounds under research to the III and IV classes of toxicity (moderate or low toxic). The model of acute myocardial infarction in rats was used for studying the cardioprotective activity of the compounds, the infarction was modeled by staged introduction of isadrin and pituitrin. It has been found that intraabdominal introduction of 8 compounds of 12 ones in the dose of 1/100 LD₅₀ to rats with myocardial infarction leads to decrease of hyperenzymemia of cardiospecific isoenzymes of creatine phosphokinase (MB CPK) and lactate dehydrogenase (LDH-1), which play the role of biochemical markers of the myocardium damage, and decrease of electrophysiological marker Σ₂ST during electrocardiography. The structural fragments of the molecule, which play a determinative role in manifestation of the cardioprotective effect of such series as β-phenylethyl, carboxy propyl, octyl in position 1 and the presence of amino- and n-methoxybensilidenamino-groups in position 4, have been revealed. It has been determined that compound MT significantly exceeds the therapeutical efficacy of metoprolol by decrease of MB CPK and LDH-1 activity in the blood serum of rats with myocardial infarction, as well as decrease of ECG ST amplitude.

Початок нинішнього тисячоліття ознаменувався значним поширенням серцево-судинних захворювань, що зайняли 2-3 місце в структурі

смертності промислово розвинених країн. Одним з грізних ускладнень, смертність від якого коливається від 10% до 50% у хворих з серцево-судинною па-

тологією, є хронічна серцева недостатність. Поширеність серцевої недостатності продовжує зростати і становила на 2006 рік 6,5 млн випадків в Європі і 5 млн у США [1, 3, 9, 10, 13, 16]. Лідуюче місце серед причин розвитку серцевої недостатності займає ІХС і один з її грізних проявів – інфаркт міокарда. Тому розробка засобів для лікування цих патологій серцево-судинної системи є актуальною задачею

І.Ф.Бєленічев – доктор біол. наук, професор, завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету

О.А.Нагорна – канд. мед. наук, доцент кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О. Богомольця (м. Київ)

І.А.Мазур – доктор фармац. наук, професор кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету, президент НВО «Фарматрон» (м. Запоріжжя)

сучасної медицини. Згідно з рекомендаціями Європейського співтовариства кардіологів важливими компонентами комплексної терапії серцевої недостатності, особливо після перенесеного інфаркту міокарда, є діуретики, інгібітори АПФ і β -адреноблокатори [1, 3, 4, 9, 14, 16]. Найкращим вважається застосування адреноблокаторів останнього покоління. Так, у гострий період інфаркту міокарда самостійно призначають парентерально кардіоселективний β_1 -адреноблокатор метопролол, який на 23-36% знижує смертність, обмежує зону некрозу, частоту виникнення аритмій [1, 3, 12, 13, 15, 17]. Однак, метопролол ефективний не при всіх формах інфаркту (неускладнені, передньої локалізації) має ряд побічних реакцій. Найкращим вважається застосування «гібридного» – ($\alpha+\beta$)адреноблокатора останнього покоління – карведилолу [1, 4, 14, 15, 16]. Карведилол сприятливо діє на внутрішньосерцеву і регіональну гемодинаміку, нормалізує кисневий режим міокарда, виявляє вазодилатаційний ефект, знижує загальний периферичний опір судин, зменшує навантаження на серце. Застосування в комплексній терапії карведилолу у хворих у гострому періоді ІМ значно підвищує клінічну ефективність проведеної терапії, покращує толерантність до фізичного навантаження і знижує ризик розвитку ускладнень. Сприятливий вплив карведилолу та меншою мірою атенололу на основні показники центральної гемодинаміки створює передумови для запобігання процесам постінфарктного ремоделювання [1, 4, 16]. Однак, карведилол не знижує АТ в умовах гіпертонічного кризу, вимагає додаткового комбінування в умовах деяких форм хронічної серцевої недостатності; у гострий період інфаркту міокарда не проявляє належної ефективності і вимагає при цьому додатково-

го комбінування (інгібітори АПФ, діуретики, тромболітики). Виявлені побічні реакції карведилолу також обмежують його застосування в клініці. Вищезазначене послужило для створення принципово нового антиангінального препарату оригінальної структури. Особливий інтерес фармакологів, хіміків і фахівців в області Drug-Design в якості молекули-мішені для створення високоефективних антиангінальних лікарських засобів викликає 1,2,4-триазол. В ряду S-заміщених 1,2,4-триазолу-5-тіонів була відібрана сполука морфолінію 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат з високою антиоксидантною і протиішемічною активністю, що стало надалі широко застосовуваним метаболітотропним кардіопротектором «Тіотриазолін» [2, 6-8].

Грунтуючись на результатах аналізу «структура – дія» серед сучасних антиангінальних препаратів (β -адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, активатори калієвих каналів і т. п.), нами було теоретично обґрунтовано і вибрано напрямок по створенню антиангінальних засобів. Даний напрямок полягає в хімічній модифікації 1 і 4 положення молекули 1,2,4-триазолу шляхом введення структурних фрагментів найбільш активних антиангінальних препаратів і структур, що імітують сайти адренергічних рецепторів, та отримання бромідів 1-карбоксіалкіл-4-іліденаміно-1,2,4-триазолію і бромідів 1-алкіл-4-іліденаміно-1,2,4-триазолію. Метою цієї роботи є пошук речовин з кардіопротективною активністю в ряду похідних бромідів 1-карбоксіалкіл-4-іліденаміно-1,2,4-триазол і бромідів 1-алкіл-4-іліденаміно-1,2,4-триазолію.

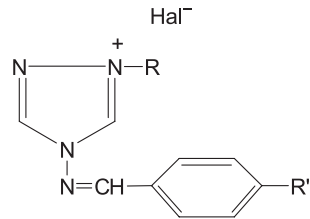
Матеріали та методи

На кафедрі фармацевтичної хімії під керівництвом професора І.А.Мазура проводяться систематичні дослідження з пошуку біологічно активних спо-

лук серед N- і S-заміщених 1,2,4-триазолу і по створенню на їх основі лікарських препаратів. У даній роботі досліджували кардіопротективну активність 12 сполук похідних бромідів 1-карбоксіалкіл-4-іліденаміно-1,2,4-триазол і бромідів 1-алкіл-4-іліденаміно-1,2,4-триазолію (табл. 1, 2). Речовини синтезовані на кафедрі фармацевтичної хімії ЗДМУ під керівництвом проф. І.А.Мазура. Експериментальну частину проводили на 510 білих безпородних щурах самцях масою 120-130 г, отриманих з розплідника Інституту фармакології і токсикології НАМН України. Тривалість карантину (акліматизаційного періоду) для всіх тварин становила 14 днів. Протягом карантину проводили щоденний огляд кожної тварини (поведінка і загальний стан), двічі на день тварин спостерігали в клітках (захворюваність і смертність). Перед початком дослідження тварини, що відповідають критеріям включення в експеримент, були розподілені на групи за допомогою методу рандомізації. Тварини, що не відповідають критеріям, були виключені з дослідження протягом карантину. Експериментальних тварин утримували на стандартному раціоні в звичайних умовах віварію. Всі маніпуляції на лабораторних тваринах були проведені згідно з положенням про використання тварин в біомедичних дослідженнях (Страсбург, 1986 р. зі змінами, внесеними в 1998 р.), «Загальноетичними принципами експериментів на тваринах» (Київ, 2001), які узгоджені з положеннями «європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і наукових цілей»; протоколи експериментальних досліджень та їх результати затверджені рішенням Комісії з біоетики ЗДМУ (протокол №2 від 20 березня 2014 р.). Визначення гострої токсичності 12 досліджуваних сполук про-

Таблиця 1

Структура бромідів 1-карбоксіалкіл-4-іліденаміно-1,2,4-триазолію



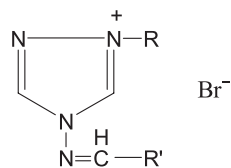
Шифр	ЛД ₅₀ , мг/кг	R	R ¹
ЖЕ-86	95±17,3	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -COOH	N(CH ₃) ₂
ЖЕ-110	112±22,1	CH-C ₄ H ₉ -CH-COOH	N(CH ₃) ₂
ЖЕ-91	115±12,8	CH ₂ -CH ₂ -COOH	N(CH ₃) ₂
ЖЕ-81	134,5±15,6	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -COOH	OCH ₃
ЖЕ-79	280,6±26,3	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -COOH	H
ЖЕ-87	86,7±17,8	CH ₃ -CH-CH ₂ -COOH	Cl

водили за методом Кербера. Для встановлення середньосмертельної дози (ЛД₅₀) досліджуваної сполуки її вводили внутрішньоочеревинно у вигляді водного розчину одноразово 5 групам лабораторних тварин (безпородні білі щури) по 6 особин у кожній (усього 360 щурів). Вводили кілька доз, включаючи дозу, яка не викликає загибелі жодної тварини, і дозу, що викликає загибель всіх тварин у гру-

пі [5]. Дослідження кардіопротективної активності сполук проводили на моделі гострого інфаркту міокарда у щурів, який моделювали поетапним введенням ізадрину і пітуїтрину за схемою: пітуїтрин – 0,5 ОД/кг – внутрішньоочеревинно, через 20 хв – ізадрин 100 мг/кг підшкірно, через 6 годин ін'єкція ізадрину повторювалася, і через 24 години вводилися обидва агенти в тих же дозах [11].

Таблиця 2

Структура бромідів 1-алкіл-4-іліденаміно-1,2,4-триазолію



Шифр	ЛД ₅₀ , мг/кг	R	R ¹
АЕ-341	130±20	(CH ₂) ₇ CH ₃	
АЕ-401	165±15	C ₆ H ₆ C ₂ H ₄	
АЕ-345	29,5±4,2	(CH ₂) ₆ CH ₃	
АЕ-347	129±31	(CH ₂) ₈ CH ₃	
АЕ-280	155±27	(CH ₂) ₆ CH ₃	
МТ	295±47	C ₆ H ₆ C ₂ H ₄	H

У роботі використовувався пітуїтрин для ін'єкцій виробництва АВ «Endokrininiai» (Литва) та ізадрину гідрохлорид виробництва SIGMA – ALDRICH (USA). Ця модель відтворює дрібновогнищевий інфаркт міокарда. Досліджувані сполуки та референс-препарат вводили тричі протягом доби внутрішньоочеревинно (цей шлях забезпечує простоту введення, високу біодоступність і відповідає передбачуваному в клінічній практиці внутрішньовенному введенню препарату) через 30 хв після кожної ін'єкції ізадрину: сполуки в дозі 1/100 ЛД₅₀, метопролол – 10 мг/кг [4]. У роботі використовувався метопролол – 1% розчин для ін'єкцій в ампулах по 5 мл виробництва Astra Zeneca UK Ltd. (Швеція).

Тварини контрольної (інфаркт міокарда) та інтактної (здорові) груп отримували в аналогічному обсязі фізіологічний розчин внутрішньоочеревинно. В кожній експериментальній групі було по 10 тварин. Кардіопротективну активність досліджуваних сполук оцінювали за зниженням сегмента ST на ЕКГ, зниженням біохімічних маркерів ішемічного ушкодження міокарда – активності кардіоспецифічного ізоензиму креатинінфосфокінази (МВ-КФК) і лактатдегідрогенази (ЛДГ-1).

У тварин реєструвалася ЕКГ шляхом накладання на кінцівки голчастих електродів за загальноприйнятою схемою в стандартних відведеннях під тіопентал-натрієвим наркозом (40 мг/кг) [11]. Аналіз ЕКГ проводився на комп'ютерному аналізаторі CardioCom – 2000plus (ХАІ-медика, Україна). В якості електрокардіографічного критерію ефективності протиішемічної дії препарату використовувався метод ЕКГ картування [11] з розрахунком показників сумарного ступеня зміщення сегмента ST щодо ізолінії (Σ_ΔST). Активність МВ-КФК та ЛДГ-1 в сироватці крові визначали на

автоматичному біохімічному Prestige 24i, використовуючи набори фірми Cormay.

Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Колмогорова-Смирнова (D) і Lilliefors, а також Shapiro – Wilk (W), якому віддавали перевагу. Дані представлені у вигляді середнього та стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення. У разі розподілу, відмінного від нормального або аналізу порядкових змінних використовували U-критерій Mann-Whitney для 2-х незв'язаних вибірок, а для більшого числа вибірок – критерій Kruskal-Wallis H з подальшим порівнянням за Games-Howell. Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc, №AXX712D 833214FAN5), а також «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Окремі статистичні процедури і алгоритми реалізовані у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Результати дослідження гострої токсичності показали, що значення LD_{50} похідних 1-алкіл-, 1-(1-карбоксіалкіл)-4-бензіліденаміно-1,2,4-триазолію броміду при внутрішньоочеревинному їх введенні білим безпородним щурам знаходяться в межах 29,5-290 мг/кг, і з урахуванням цього дані сполуки відносяться до ступеня помірно (III клас токсичності) і малотоксичних (IV клас токсичності) [11]. Величина LD_{50} в цьому ряду залежить від довжини алкільного радикалу в 1 положенні гетероциклу 1,2,4-триазолу, від характеру заступника в п-положенні бензіліденаміну в положенні 4. Так, введення метоксигрупи в п-положення бензілі-

денамінового залишку або протону знижує токсичність (MT, ЖЕ-81, ЖЕ-110), а введення диметиламінової групи або хлору призводить до її підвищення.

Збільшення числа вуглецевих атомів у алкільних замісників від 7 до 9 призводить до помірного зниження токсичності сполук (АЕ-345, АЕ-341, АЕ-347), а збільшення вуглецевих атомів в 1-карбоксіалкільному залишку – до її підвищення.

В результаті проведених біохімічних та електрофізіологічних досліджень було встановлено, що моделювання інфаркту міокарда призводить до достовірного підвищення активності кардіоспецифічних креатинінфосфокінази (МВ-КФК) і лактатдегідрогенази (ЛДГ-1) у сироватці крові тварин на тлі збільшення амплітуди інтервалу ST. Даний факт свідчить про ішемічне пошкодження міокарда. Введення тваринам з інфарктом міокарда сполук похідних 4-аміно-1,2,4-триазолу в дозі 1/100 LD_{50} призводило в різному ступені вираженості до зменшення ішемічного ушкодження міокарда (табл. 3). Так, серед 12 сполук похідних бромідів 1-алкіл-4-іліденаміно-1,2,4-триазол і бромідів 1-карбоксіалкіл-4-іліденаміно-1,2,4-триазол у 8 речовин була виявлена кардіопротективна активність. Призначення цих сполук тваринам з інфарктом міокарда призводило до зниження гіперферментемії МВ-КФК та ЛДГ-1 та зменшення Σ_dST на ЕКГ. Причому сполуки з шифром МТ, АЕ-401, ЖЕ-81 перевершують за ефективністю метопролол за всіма досліджуваними показниками ($p < 0,05$). Сполуки з шифрами ЖЕ-79 і АЕ-341 були порівняні з референс-препаратом за величинами показників кардіопротекції. Досліджені сполуки за своєю структурою відрізняються характером заступника в 1 і 4 положеннях 1,2,4-триазолу.

При зіставленні рівня кардіопротективної активності сполук

з характером радикалу в 1 положенні виявляється чітка залежність «структура – дія». Так, сполуки МТ, ЖЕ-81, АЕ-401, ЖЕ-79, ЖЕ-86, ЖЕ-87, АЕ-341, що мають у цьому положенні вуглеводневий ланцюжок з парною кількістю атомів вуглецю, проявляють виражені кардіопротективні властивості. Речовини з непарною (АЕ-345, АЕ-347, ЖЕ-91, АЕ-280, ЖЕ-110) кількістю атомів чинять слабку (АЕ-345, АЕ-357) кардіопротективну дію або не спричиняють кардіопротективної дії (ЖЕ-91, АЕ-280, ЖЕ-110), посилюючи ішемічні ушкодження міокарда. Наявність такої закономірності дозволяє припустити, що активні сполуки комплементарні рецепторним субстанціям у міокарді (імовірно адренергічним рецепторам), тобто механізм дії цих похідних 1,2,4-триазолу визначається взаємодією з рецепторними структурами, від функціонального стану яких залежать ішемічні зміни в міокарді. Привертає увагу і той факт, що жирно-ароматичний β -фенілетильний радикал у положенні 1 гетероциклу 1,2,4-триазолу (АЕ-401) визначає більш виражений кардіопротективний ефект, ніж бензіліденаміновий радикал у положенні 4. Дане спостереження підтверджується прикладом сполуки МТ, у якій на тлі вільної аміногрупи в положенні 4 та наявності в 1 положенні 1,2,4-триазолу виявляється більш висока кардіопротективна активність, ніж у сполуки АЕ-401. Модифікація сполук шляхом заміни радикалу в 4 положенні 1,2,4-триазолового азагетероциклу також впливає на їх кардіопротективну дію, але в меншому ступені вираженості. Так, введення в пара-положення бензольного ядра замісника диметиламінової групи (ЖЕ-86) або хлору (ЖЕ-87) практично не чинить достовірного впливу на величину кардіопротективної активності у досліджуваних сполуках. Введення

Таблиця 3

**Вплив похідних 4-аміно-1,2,4-триазолу
на показники ішемічного ушкодження серця у тварин
з експериментальним інфарктом міокарда**

Експериментальна група	МВ-КФК, МЕ/л	ЛДГ-1, мМ/л/ч	$\Sigma_{\Delta}ST$ (мкВ)
Інфаркт міокарда + АЕ-341 (n=10)	28,1±2,21* -58,5%	0,91±0,09* -44%	100±17* -54%
Інфаркт міокарда + АЕ-401 (n=10)	17,5±0,45*,** -74,1%	0,78±0,05*,** -52%	45±3*,** -80%
Інфаркт міокарда + АЕ-345 (n=10)	52,7±4,73* -22%	1,41±0,15 -12,9%	167±17* -23,0%
Інфаркт міокарда + АЕ-347 (n=10)	63,1±5,17	1,58±0,24	210±22
Інфаркт міокарда + АЕ-280 (n=10)	74,1±4,88	1,75±0,23	221±55
Інфаркт міокарда + МТ (n=10)	16,7±0,45*,** -75,3%	0,65±0,05*,** -60%	32±2*,** -86%
Інфаркт міокарда + ЖЕ-86 (n=10)	41,0±2,57* -39,4%	1,00±0,07* -38,2%	139±31* -36%
Інфаркт міокарда + ЖЕ-110 (n=10)	76,2±4,89	1,75±0,22	227±43
Інфаркт міокарда + ЖЕ-91 (n=10)	63,8±4,82	1,55±0,23	211±56
Інфаркт міокарда + ЖЕ-81 (n=10)	19,1±2,00* -71,8%	0,72±0,05*,** -55,6%	58±5*,** -73,3%
Інфаркт міокарда + ЖЕ-79 (n=10)	28,5±2,11* -58%	0,98±0,04* -40%	100±12* -54%
Інфаркт міокарда + ЖЕ-87 (n=10)	43,2±3,22* -36,1%	1,10±0,06* -32,1%	131±34* -40%
Інфаркт міокарда + метопролол (n=10)	31,0±1,20* -54,2%	0,98±0,05* -40%	100±16* -54%
Контрольна (n=10) (інфаркт міокарда)	67,7±5,23	1,62±0,11	217±35
Інтактна (n=10)	14,2±1,15	0,35±0,02	0

Примітки:

1) * – $p < 0,05$, достовірність відмінностей порівняно з показниками групи контролю;

2) ** – $p < 0,05$, достовірність відмінностей порівняно з показниками групи, тварини якої одержували метопролол.

в це положення метоксигрупи (ЖЕ-81) призводить до підвищення шуканої активності. Порівняльна оцінка кардіопротективних та фізико-хімічних властивостей сполук даного ряду виявляє найбільшу перспективність сполуки під робочим шифром МТ (1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію бромід), яка є нейтральною і стійкою у водних розчинах, малотоксичною, проявляє ефект у дозі 1/100 ЛД₅₀ [17]. Так, введення сполуки МТ шурам з інфарктом міокарда у ви-

щезазначеній дозі внутрішньо-очеревинно призводило до зниження гіперферментемії МВ-КФК на 75,3%, ЛДГ-1 – на 60%, а також зменшувало відхилення сегмента ST на ЕКГ на 72%.

Введення експериментальним тваринам на тлі інфаркту міокарда референс-препарату метопрололу викликало більш помірне зниження біохімічних (МВ-КФК на 54,2% і ЛДГ-1 на 40%) та електрофізіологічних (ST на 49,3%) маркерів ішемічного ушкодження серця.

Отримані результати є експериментальним обґрунтуванням для більш поглибленого вивчення кардіопротективної, протиішемічної і β -адреноблокуючої дії сполуки МТ.

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведених досліджень було встановлено, що досліджувані сполуки, похідні бромідів 1-алкіл(карбоксіалкіл)-4-іліденаміно-1,2,4-триазолію належать до III і IV класу токсичності, тому що їх ЛД₅₀ при введенні знаходиться в межах 29,5-290 мг/кг.

2. Величина ЛД₅₀ в ряду бромідів 1-алкіл(карбоксіалкіл)-4-іліденаміно-1,2,4-триазолію залежить від довжини алкільного радикалу в 1 положенні молекули 1,2,4-триазолу, від характеру замісника в п-положенні бензиліденаміну в положенні 4 – введення метокси-групи або протону в п-положення бензиліденаміну знижує токсичність, а введення диметиламінової групи або хлору приводить до її підвищення.

3. Серед 12 сполук бромідів 1-алкіл(карбоксіалкіл)-4-іліденаміно-1,2,4-триазолію, що вводяться в дозі 1/100 ЛД₅₀ тваринам з інфарктом міокарда, 8 проявляють кардіопротективну активність, спрямовану на зменшення гіперферментемії кардіоспецифічних ізоензимів (МВ-КФК і ЛДГ-1) і зниження амплітуди інтервалу ST на ЕКГ.

4. Кардіопротективна активність у ряду бромідів 1-алкіл(карб-оксіалкіл)-4-іліденаміно-1,2,4-триазол залежить від характеру замісників в 1 положенні (β -фенілетил, карбоксіпропіл, октил) і 4 положенні (аміно-, п-метоксибензиліденаміногрупи).

5. Сполуки АЕ-401, Ж-81 і, особливо, МТ за ступенем зниження активності МВ-КФК та ЛДГ-1 у сироватці крові тварин з інфарктом міокарда, а також зменшення амплітуди ST на ЕКГ достовірно перевищують терапевтичну ефективність метопрололу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анисенкова А.Ю. Факторы риска и клинические проявления ишемической болезни сердца у женщин с различной степенью поражения коронарных артерий: Дис. ... канд. мед. наук. – С.Пб., 2006. – 126 с.
2. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Кучеренко Л.И. Фармакология: Коллективная научная монография. – Новосибирск: Изд-во «СибАК», 2013. – 194 с.
3. Горева Л.А. Острый инфаркт миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа: эффективность и безопасность зофеноприла и периндоприла, включая влияние на состояние оксидативного стресса и эндотелиальную функцию: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 102 с.
4. Коняхин А.Ю. Современные патогенетические подходы к коррекции ишемии миокарда: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 47 с.
5. Лойт А.О., Савченков М.Ф. Профилактическая токсикология: Руководство для токсикологов-экспериментаторов. – Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1996. – 288 с.
6. Мазур И.А., Волошин Н.А., Визир В.А., Беленичев И.Ф. Тиотриазолин, тиодарон в лечении сердечно-сосудистой патологии. – Запорожье: Печатный мир, 2011. – 303 с.
7. Пат. №2404974 РФ, МПК С 07 D 249/08 (2006.01), А 61 Р 9/04 (2006.01), А 61 Р 9/10 (2006.01), А 61 Р 9/12 (2006.01). Бромид 1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия (МТ), обладающий кардиопротективным, противоишемическим, антигипертензивным, антиоксидантным, протеин-синтетическим и энерготропным действием / И.А.Мазур, И.Ф.Беленичев, Ю.М.Колесник, Л.И.Кучеренко, Н.А.Волошин, А.В.Абрамов, И.С.Чекман, Н.А.Горчакова, М.И.Загородний, В.И.Мамчур, Р.С.Довгань, Г.В.Георгиевский; заявитель и патентообладатель – ООО «НПО «Фарматрон». – №2008148765. – Заявл.: 10.12.2008. Оpubл.: 27.11.2010.
8. Пат. №92692 Україна, МПК А 61 К 31/41, С 07 D 249/00, А 61 Р 9/00, А 61 К 9/20, А 61 К 9/08. Лікарський засіб для лікування ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби / І.А.Мазур, І.Ф.Беленічев, Ю.М.Колесник, Л.І.Кучеренко, М.А.Волошин, А.В.Абрамов, І.С.Чекман, Н.О.Горчакова, М.І.Загородній, В.Й.Мамчур, Р.С.Довгань, Г.В.Георгієвський; заявник і патентовласник – ТОВ «НВО «Фарматрон». – №а200906983. – Заявл.: 03.07.2009. Оpubл.: 25.11.2010. – Бюл. №22.
9. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики артеріальної гіпертензії: Посібник з Національної програми профілактики артеріальної гіпертензії. – 2004. – 83 с.
10. Рылова А.К., Розанов А.В. // Сердце. – 2008. – №4. – С. 190-196.
11. Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств. – К.: Авиценна, 2002. – 568 с.
12. Трешкур Т.В. // Вестник аритмол. – 2002. – №30. – С. 31-39.
13. Bakris G.L. // JAMA. – 2013. – Vol. 292, №11. – P. 2227-2236.
14. Expert consensus document on β-adrenergic receptor blockers. The task force on beta-blockers of European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 25. – P. 1341-1362.
15. Packer M. // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 31, №344 (22). – P. 1651-1658.
16. Shaddy R. // JAMA. – 2011. – Vol. 298, №9. – P. 1171-1179.
17. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics. – New Jersey: Humana Press, 2010. – 308 p.

ПОШУК РЕЧОВИН ІЗ КАРДІОПРОТЕКТИВНОЮ АКТИВНІСТЮ В РЯДУ ПОХІДНИХ ГАЛОГЕНІДІВ 1-АЛКІЛ-ТА КАРБОКСІАЛКІЛ-4-ІЛІДЕНАМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛІУ

І.Ф.Беленічев, Л.І.Кучеренко, Ю.А.Волчик, О.О.Нагорна*, І.А.Мазур, Н.В.Парнюк, М.О.Авраменко, О.О.Портна**
Запорізький державний медичний університет, Національний медичний університет ім. О.Богомольця*,
НВО «Фарматрон»**

Ключові слова: 4-амино-1,2,4-триазол; галогеніди 1-алкіл- та карбоксіалкіл-4-іліденаміно-1,2,4-триазолі; кардіопротективна дія; гостра токсичність

Незважаючи на досягнуті успіхи в області створення високоєфективних засобів лікування серцево-судинних захворювань, проблема залишається актуальною – смертність від цієї патології залишається високою і займає 2-3 місце серед населення промислово розвинених країн. У НВО «Фарматрон» був розроблений новий напрямок зі створення нових ефективних антиангінальних засобів, який полягає в хімічній модифікації 1 і 4 положення молекули 1,2,4-триазолу шляхом введення структурних фрагментів найбільш активних лікарських препаратів і структур, що імітують сайти адренергічних рецепторів. Були отримані броміди 1-(алкіл) карбоксіалкіл-4-іліденаміно-1,2,4-триазол, синтезовані на кафедрі фармацевтичної хімії ЗДМУ під керівництвом проф. І.А.Мазура. Була досліджена кардіопротективна активність 12 сполук похідних бромідів 1-карбоксіалкіл-4-іліденаміно-

1,2,4-триазол і бромідів 1-алкіл-4-іліденаміно-1,2,4-триазол. Експериментальну частину проводили на 510 білих беспородних щурах самцях масою 120-130 г, отриманих з розплідника Інституту фармакології і токсикології НАМН України. Визначення гострої токсичності досліджуваних сполук проводили за методом Кербера. Встановлено, що LD_{50} даних сполук при введенні щурам знаходяться в межах 29,5-295 мг/кг. Це дозволяє віднести досліджені сполуки до III і IV класу токсичності (помірно або малотоксичні за ступенем токсичності). Дослідження кардіопротективної активності сполук проводили на моделі гострого інфаркту міокарда у щурів, який моделювали поетапним введенням ізадрину і пітуїтрину. Було встановлено, що введення 8 з 12 сполук у дозі 1/100 LD_{50} щурам з інфарктом міокарда призводить до зменшення гіперферментемії кардіоспецифічних ізоферментів креатинфосфокинази (МВ-КФК) і лактатдегідрогенази (ЛДГ-1), які відіграють роль біохімічних маркерів пошкодження міокарда, і до зниження електрофізіологічного маркера – Σ_dST при електрокардіографії. Були виявлені структурні фрагменти молекули, які відіграють визначальну роль у прояві кардіопротективної дії у сполук даного ряду – β -фенілети́л, карбоксипропіл, октил у положенні 1 і наявність аміно- і п-метоксибензиліденаміногрупи в положенні 4. Встановлено, що сполука МТ за ступенем зниження активності МВ-КФК та ЛДГ-1 в сироватці крові тварин з інфарктом міокарда, а також зменшення амплітуди ST на ЕКГ достовірно перевищує терапевтичну ефективність метопрололу.

ПОИСК ВЕЩЕСТВ С КАРДИОПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ГАЛОГЕНИДОВ 1-АЛКИЛ- И КАРБОКСИАЛКИЛ-4-ИЛИДЕНАМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛИЯ

И.Ф.Беленичев, Л.И.Кучеренко, Ю.А.Волчик, Е.А.Нагорная*, И.А.Мазур, Н.В.Парнюк, Н.А.Авраменко, Е.А.Портная**
Запорожский государственный медицинский университет, Национальный медицинский университет
им. А.Богомольца*, НПО «Фарматрон»**

Ключевые слова: 4-амино-1,2,4-триазол; галогениды 1-алкил- и карбоксиалкил-4-илиденамино-1,2,4-триазолий; кардиопротективное действие; острая токсичность

Несмотря на достигнутые успехи в области создания высокоэффективных средств лечения сердечно-сосудистых заболеваний, проблема остается актуальной – смертность от этой патологии остается высокой и занимает 2-3 место среди населения промышленно развитых стран. В НПО «Фарматрон» было разработано новое направление по созданию новых эффективных антиангинальных средств, которое заключается в химической модификации 1 и 4 положения молекулы 1,2,4-триазола путем введения структурных фрагментов наиболее активных лекарственных препаратов, и структур, имитирующих сайты адренергических рецепторов. Были получены бромиды 1-(алкіл) карбоксиалкіл-4-илиденаміно-1,2,4-триазолия, синтезированные на кафедре фармацевтической химии ЗГМУ под руководством проф. И.А.Мазура. Была исследована кардиопротективная активность 12 соединений производных бромидов 1-карбоксиалкіл-4-илиденаміно-1,2,4-триазол и бромидов 1-алкіл-4-илиденаміно-1,2,4-триазолия. Экспериментальную часть проводили на 510 белых беспородных крысах самцах массой 120-130 г, полученных из питомника Института фармакологии и токсикологии НАМН Украины. Определение острой токсичности исследуемых соединений проводили по методу Кербера. Установлено, что LD_{50} данных соединений при внутрибрюшинном введении крысам находятся в пределах 29,5-295 мг/кг. Это позволяет отнести исследованные соединения к III и IV классу токсичности (умеренно или малотоксичные по степени токсичности). Исследование кардиопротективной активности соединений проводили на модели острого инфаркта миокарда у крыс, который моделировали поэтапным введением изадрина и питуитрина. Было установлено, что внутрибрюшинное введение 8 из 12 соединений в дозе 1/100 LD_{50} крысам с инфарктом миокарда приводит к уменьшению гиперферментемии кардиоспецифических изоферментов креатинфосфокиназы (МВ-КФК) и лактатдегідрогеназы (ЛДГ-1), играющих роль биохимических маркеров повреждения миокарда, и снижению электрофизиологического маркера – Σ_dST при электрокардиографии. Были выявлены структурные фрагменты молекулы, сыгравшие определяющую роль в проявлении кардиопротективного действия у соединений данного ряда – β -фенилэтил, карбоксипропил, октил в положении 1, и аміно- и п-метоксибензиліденаміногрупи в положении 4. Установлено, что соединение МТ по степени снижения активности МВ-КФК и ЛДГ-1 в сыворотке крови животных с инфарктом миокарда, а также по уменьшению амплитуды ST на ЭКГ достоверно превышает терапевтическую эффективность метопролола.

Адреса для листування:
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.
Тел. (61) 224-64-25. E-mail: farm_chem@bigmir.net.
Запорізький державний медичний університет

Надійшла до редакції 14.04.2014 р.

УДК 615.243:615.322:616.33 – 002.44

ВИВЧЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ БІОФІТОН® «ЗДОРОВИЙ ШЛУНОК» НА МОДЕЛІ ГОСТРОЇ СПИРТО-ПРЕДНІЗОЛОНОВОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКА У ЩУРІВ

О.А.Колісник, О.Г.Чистяков*, С.М.Дроговоз**, А.Ю.Позднякова**

Коледж Національного фармацевтичного університету
ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ»*
Національний фармацевтичний університет**

Ключові слова: фітотерапія; виразкова хвороба шлунка; противиразкова активність

THE STUDY OF THE ANTIULCER ACTIVITY OF BIOFITON® “HEALTHY STOMACH” ON ACUTE ALCOHOL-PREDNISOLONE STOMACH ULCER IN RATS

O.A.Kolisnyk, O.G.Chistyakov*, S.M.Drogovoz**, A.Yu.Pozdniakova

College of the National University of Pharmacy, Scientific and Production Pharmaceutical Company “AIM”, LLC*,
National University of Pharmacy**

Key words: phytotherapy; gastric ulcer; antiulcer activity

Improvement of the methods of extraction of biologically active substances from the plant raw material is one of the forms of herbal drugs optimization. When treating gastric ulcer it is expedient to use the complex therapy oriented to neutralization of hydrochloric acid in the stomach, protection of its mucous membrane against aggressive factors, reduction of inflammation and acceleration of reparative processes. In this regard drugs of herbal origin are the most promising; it is stipulated by their high activity in combination with low toxicity. The subject of the study is biofiton® “Healthy stomach” tablets produced by Chistyakov herbalist shop; they contain althea roots (13%), cinquefoil rhizomes (11%), plantain leaves (11%), licorice roots (11%), motherwort herb (11%), yarrow herb (11%), marigold flowers (10%), camomile flowers (10%), calamus rhizomes (9%). This phytodrug has been made with the help of the unique modern technology of cryomechanic activation of the plant raw material, which is completely different from all known methods of extraction of biologically active substances. This technology gives the opportunity to concentrate the main properties of the herbal drugs of different biochemical nature in a small volume. The aim of this study is to prove the antiulcer activity of biofiton® “Healthy stomach”. The antiulcer activity of the drug has been studied in the dose of 120 mg/kg (calculated with the help of the coefficient of species sensitivity) on the model of acute alcoholic prednisolone gastric ulcer in rats. As a result, the antiulcer activity of biofiton® “Healthy stomach” has been proven experimentally and is 75.5%; practically it is equal to the activity of the reference drug ranitidin, which antiulcer activity is 85.1%. Therefore, high efficacy of biofiton® “Healthy stomach” makes it promising for prevention of the recurrence and in complex treatment of gastric ulcer.

На теперішній час проблема фармакологічної корекції виразкової хвороби шлунка (ВХШ) і дванадцятипалої кишки (ДПК) залишається не до кінця вирішеною [6]. Однак відомо, що застосування противиразкових препаратів рослинного походження, які відрізняються різноспрямованістю дії та високою безпекою з профілактичною метою і для лікування ВХШ і ДПК, є актуальним [10].

Одним із шляхів цілеспрямованого пошуку нових високоефективних противиразкових засобів рослинного походження є систематичне вивчення досвіду народної медицини, детальне вивчення і вдосконалення методів вилучення біологічно активних речовин (БАР), що входять до складу фітосировини.

Предметом даного дослідження стали таблетки Біофі-

тон® «Здоровий шлунок» виробництва «Фітоаптека Чистякова», які містять: коріння алтеї лікарської (13%), кореневища перстачу прямостоячого (11%), листя подорожника великого (11%), коріння солодки голої (11%), траву кропиви собачої (11%), траву деревію звичайного (11%), квітки календули лікарської (10%), квітки ромашки аптечної (10%), кореневища айру болотного (9%).

Наведена вище фітокомпозиція виготовлена за допомогою унікальної сучасної технології кріомеханічної активації рослинної сировини, що принципово відрізняється від усіх відомих способів вилучення біологічно активних речовин. Ця технологія дає можливість концентрувати в малому об'ємі лі-

О.А.Колісник – викладач фармакології Коледжу Національного фармацевтичного університету, аспірант кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

О.Г.Чистяков – канд. фармацевт. наук, генеральний директор ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ» (м. Харків)

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

карської форми головні БАР фітосировини різної біохімічної природи.

Матеріали та методи

Метою даного дослідження було експериментальне вивчення противиразкової активності фітокомпозиції Біофітон® «Здоровий шлунок».

Противиразкову активність (ПВА) Біофітону® «Здоровий шлунок» порівнювали з активністю ранітидину (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна), який вибрали як референс-препарат тому, що цей лікарський засіб, за даними літератури, з успіхом застосовується для терапії виразкової хвороби шлунка (ВХШ) і дванадцятипалої кишки (ДПК) в клінічній практиці та включений до Державного формуляру лікарських засобів України [5].

Фармакологічне дослідження ПВА Біофітону® «Здоровий шлунок» проводили на моделі спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів згідно з методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України [3].

Спирто-преднізолонову суміш (преднізолон у дозі 20 мг/кг і етиловий спирт 80% із розрахунку 0,6 мл на 100 г маси тіла) вводили внутрішньошлунково одноразово білим нелінійним щурам масою 200-250 г, яких попередньо витримували 24 години на голодній дієті з вільним доступом до води.

Всього в дослідженні було використано 4 групи щурів по 6 тварин у кожній: 1 група – інтактний контроль, 2 група – контрольна патологія, 3, 4 групи – тварини з контрольною патологією, ліковані Біофітоном® «Здоровий шлунок» у дозі 120 мг/кг [8] (в разовій дозі, розрахованій за допомогою коефіцієнта видової чутливості по Риболовлеву Ю.Р.) та ранітидином у дозі 20 мг/кг, відповідно. Досліджувані препарати вводили одноразово внутрішньошлунково в профілактичному режимі введення протягом трьох днів,

на третій день здійснювали введення ульцерогенного агента. Евтаназію тварин проводили на четвертий день експерименту з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних і наукових цілей» (Страсбург, 1986) і VI-го Національного конгресу з біоетики (Київ, 2010).

Шлунки вилучали, розрізали по великій кривизні, промивали фізіологічним розчином і проводили макроскопічне дослідження слизової оболонки шлунка (СОШ). По закінченні дослідження вели оцінку противиразкової активності.

Оцінку інтенсивності виразкового ураження і ПВА досліджуваних препаратів проводили за макроскопічними показниками інтенсивності утворення виразкових дефектів у СОШ: наявність здуття кишечника і шлунка, гіперемії, геморагій, набряку, порушень складчастості СОШ. Наведені показники оцінювали за їх вираженістю в балах: 0 балів – ознака відсутня, 1, 2, 3 – ознака виражена слабо, помірно, сильно відповідно [3]. Далі розраховували відсоток тварин з виразками (T_b), середню площу виразок ($S_{b,cp}$), мм², виразковий індекс (ВІ), противиразкову активність (ПВА, %) у групі за формулами 1; 2:

$$VI = (S_{b,cp} \times T_b) / 100 \quad (1)$$

$$ПВА, \% = 100\% - ((VI_{лик} \times 100\%) / VI_{кп}), \quad (2)$$

де: $VI_{кп}$ – виразковий індекс у групі тварин з контрольною патологією, яких не лікували;

$VI_{лик}$ – виразковий індекс у групі тварин з контрольною патологією, яких лікували;

T_b – відсоток тварин з виразками.

Крім цього, оцінювали також зовнішній вигляд і загальний стан тварин (спостерігали за поведінкою і станом шерсті, рефlekсами (харчуванням, відношенням до їжі). Отримані експериментальні дані обробляли

методами математичної статистики за допомогою програми статистичної обробки «Statistica 6.0»: за критерієм t Стьюдента і Ньюмена-Кейлса у випадках нормального розподілу і за критерієм Манна-Уїтні з поправкою Бонфероні – за його відсутності [9]. Статистичні розрахунки проводили на рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів проведеного дослідження показав, що всі тварини з групи інтактного контролю за загальним станом мали задовільний апетит, реагували на звукові та світлові подразники, процеси сечовипускання і дефекації були в нормі, порушень дихання і судом не спостерігалось. Рефлекторна збудливість та шерстяний покрив тварин також були у нормі. Всі інтактні тварини до кінця експерименту (протягом чотирьох днів) залишалися без змін. Загибелі цих тварин не було. СОШ інтактних тварин також була в нормі, звичайного кольору і складчастості, без набряку і геморагій, не відзначалося здуття ШКТ. При макроскопічному дослідженні СОШ у групі інтактних тварин виразок не знайдено (табл. 1).

Однак у групі контрольної патології тварини були малоактивними, погано споживали корм, відзначалася слабка реакція на зовнішні подразники і підвищення рефлекторної збудливості одразу після введення ульцерогенного агента з подальшою її повною втратою. При розгляді СОШ тварин з контрольною патологією (табл. 1) зазначено, що введення ульцерогенного агента призвело до утворення крапкових та множинних глибоких виразок, появи набряку (2,5 б.), значної гіперемії (2,5 б.), крововиливів в СОШ (3 б.), порушення її складчастості (2 б.). У всіх тварин спостерігалось здуття всього ШКТ (2 б.). Наявність виразкових дефектів як

Таблиця 1

Вплив фітокомпозиції Біофітон® «Здоровий шлунок» на макроскопічні показники слизової оболонки шлунка на моделі спирто-преднізолонової виразки, Me (LQ; UQ) (n=24)

Експериментальні групи, (n=6)	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Біофітон® «Здоровий шлунок»	Ранітидин
Здуття	0 (0; 0)	2 (2; 2)	1,2 (0; 2)*/**	0 (0; 0)*
Геморагії	0 (0; 0)	3 (3; 3)	2,3 (2; 3)*	2 (2; 3)*
Гіперемія	0 (0; 0)	2,5 (2; 3)	1 (1; 1)*	1,5 (1; 2)*
Набряк	0 (0; 0)	2,5 (2; 3)	1,5 (1; 2)*	1,8 (1; 2)*
Складчастість	0 (0; 0)	2 (2; 3)	1,2 (1; 1)*	1,3(1; 2)*

Примітки:

1) n – кількість тварин у групі;

2) * – відмінності, статистично значущі відносно групи контрольної патології на рівні значущості $p < 0,025$ (за критеріями Манна-Уїтні з поправкою Бонфероні);

3) ** – відмінності, статистично значущі відносно ранітидину, на рівні значущості $p < 0,025$ (за критеріями Манна-Уїтні з поправкою Бонфероні).

Таблиця 2

Показники противиразкової активності фітокомпозиції Біофітон® «Здоровий шлунок» на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів (n=24)

Експериментальні групи, (n=6)	Кількість тварин з виразками в групі, %	Середня площа виразок, мм ²	Виразковий індекс	Противиразкова активність, %
Інтактний контроль	–	–	–	–
Контрольна патологія	100	53,5±5,8	53,5	–
Біофітон® «Здоровий шлунок», 120 мг/кг	100	13,1±2,4*	13,1	75,5
Ранітидин, 20 мг/кг	83,3	9,6±1,3*	8,0	85,1

Примітки:

1) n – кількість тварин у групі;

2) * – відмінності, статистично значущі відносно групи контрольної патології на рівні значущості $p < 0,05$ (за критеріями Ньюмена-Кейлса).

крапкових, так і масивних відзначалася у всіх тварин цієї групи, середня площа виразок складала $53,5 \pm 5,8$ мм², а виразковий індекс – 53,5 (табл. 1, 2).

Тварини з групи контрольної патології, яким вводили Біофітон® «Здоровий шлунок», за зовнішнім виглядом та поведінкою не відрізнялися від щурів з групи інтактного контролю. У тварин цієї групи спостерігалася здуття ШКТ, а показники порушення складчастості, наявність геморагій, здуття, гіперемії, набряку зменшилися порівняно з групою контрольної патології на 60%, 77%, 60%, 40%, 60%, відповідно. Середня площа виразок складала $13,1 \pm 2,4$ мм². Інтегральний показник противиразкової активності – вираз-

ковий індекс – у даній групі склав 13,1, виходячи з чого була розрахована ПВА досліджуваного препарату Біофітон® «Здоровий шлунок», яка складала 75,5% (табл. 2).

Введення препарату порівняння ранітидину теж позитивно вплинуло на стан тварин: шерстяний покрив, рухливість та відношення до прийому їжі не відрізнялися від групи тварин інтактного контролю. Але СОШ тварин не була у нормі: спостерігалися незначна гіперемія (1,5 б.), набряк (1,8 б.), геморагії (2 б.), порушення складчастості (1,3 б.). Наявність виразкових дефектів відзначалася не у всіх тварин цієї групи (83,3%), а середня площа виразок складала $9,6 \pm 1,3$ мм², вираз-

ковий індекс і ПВА склали 8,0 і 85,1%, відповідно (табл. 1, 2).

Отже, на основі вищевикладеного можна зробити висновок, що Біофітон® «Здоровий шлунок» чинить противиразкову активність у щурів при профілактичному режимі введення, причому його дія не поступається активності референс-препарату ранітидину.

ПВА є інтегральним показником, де окрім середньої площі та виразкового індексу враховується кількість тварин з виразками. Невдялячись на те, що дані показники в групі тварин з контрольною патологією, яких лікували ранітидином, нижчі, ніж у Біофітону® «Здоровий шлунок», абсолютний показник (ПВА) Біофітону® «Здоровий шлунок» до-

рівнює 75,5%, що менше на 9,6% від противиразкової активності ранітидину (85,1%).

ВИСНОВКИ

1. Виявлена виражена противиразкова активність препарату Біофітон® «Здоровий шлунок» (75,5%) при профілактич-

ному режимі введення на моделі спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів.

2. Біофітон® «Здоровий шлунок» за показником противиразкової активності дорівнює активності референс-препарату ранітидину.

3. Отримані результати дозволяють вважати фітокомпозицію Біофітон® «Здоровий шлунок» перспективним засобом для подальшого вивчення в якості препарату для профілактики та терапії виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аряєв М.Л., Баранько О.В., Бебешко В.Г. та ін. Державний формуляр лікарських засобів. – Вип. 6. – К., 2014. – С. 203.
2. Дарвиш Али Хусейн, Куценко Т.А. Способ моделирования язвенного поражения желудка: Информ. письмо №192 – 2008. – Укрмедпатентинформ. – К., 2008. – 3с.
3. Доклинические исследования лекарственных препаратов: Метод. рекоменд. / Под ред. чл.-кор. НАМН Украины О.В. Стефанова. – К.: Авиценна, 2001. – 528 с.
4. Ковалев В.Н., Зупанец И.А., Кисличенко В.С. и др. Основы практической фитотерапии: Учеб. пособ. – Х.: УкрФА, 1999. – 304 с.
5. Компендиум 2013 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко. – К.: МОРИОН, 2013. – С. 1409.
6. Попова Ю. Язвенная болезнь желудка. Самые эффективные методы лечения. – С. Пб.: Крылов, 2010. – 128 с.
7. Руженкова И.В. Основы фитотерапии. Серия «Медицина для вас». – Ростов-на-Дону: Феникс, 2005. – 192 с.
8. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Докл. АН СССР. – 1979. – Т. 247, №6. – С. 1513-1516.
9. Салимов Р.М. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Ремедиум, 2000. – С. 349-454.
10. Чекман І.С. Клінічна фітотерапія. – К.: Вид-во А.С.К., 2003. – 552 с.
11. Abdulla M.A., Al-Bayaty F.H., Yonis L.T., Abu Hassan M.I. // J. of Med. Plants Res. – 2010. – Vol. 4, №13. – P. 1253-1259.
12. Cowan M.M. // Clin. Microbial. Rev. – 1999. – Vol. 4, №12. – P. 564-582.
13. Hershoff A., Rotelli A. Herbal remedies. – New York: Avery, 2001. – P. 112, 206.
14. Kahraman A., Erkasap N., Serteser M. // Toxicol. – 2003. – Vol. 183, №4. – P. 133-142.
15. Zdunczyk Z., Frejenagel S., Wroblewska M. et al. // Food Res. Intern. – 2002. – Vol. 35, №2/3. – P. 183-187.

ВИВЧЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ БІОФІТОН® «ЗДОРОВИЙ ШЛУНОК» НА МОДЕЛІ ГОСТРОЇ СПИРТО-ПРЕДНІЗОЛОНОВОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКА У ЩУРІВ

О.А.Колісник, О.Г.Чистяков*, С.М.Дрогоров***, А.Ю.Позднякова**

Коледж Національного фармацевтичного університету, ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ»*, Національний фармацевтичний університет**

Ключові слова: фітотерапія; виразкова хвороба шлунка; противиразкова активність

Однією з форм створення нових лікарських препаратів є вдосконалення лікарської рослинної сировини. При лікуванні виразки шлунка раціональною є комплексна терапія, спрямована на нейтралізацію соляної кислоти шлунка, захист його слизової оболонки від агресивних факторів, зменшення запалення і прискорення репаративних процесів. У цьому відношенні найбільш перспективними є лікарські засоби рослинного походження, що зумовлено їх високою активністю у поєднанні з низькою токсичністю. Предметом даного дослідження були таблетки Біофітон® «Здоровий шлунок» виробництва «Фітоаптека Чистякова», які містять: коріння алтеї лікарської (13%), кореневища перстачу прямоствоячого (11%), листя подорожника великого (11%), коріння солодки голої (11%), траву кропиви собачої (11%), траву деревію звичайного (11%), квітки календули лікарської (10%), квітки ромашки аптечної (10%), кореневища аїру болотного (9%). Наведена вище фітокомпозиція виготовлена за допомогою унікальної сучасної технології кріомеханічної активації рослинної сировини, що принципово відрізняється від усіх відомих способів вилучення біологічно активних речовин (БАР). Ця технологія дає можливість концентрувати в малому об'ємі основні БАР фітосировини різної біохімічної природи. Метою дослідження було довести противиразкову активність (ПВА) препарату Біофітон® «Здоровий шлунок». ПВА даного препарату

вивчали в дозі 120 мг/кг, розрахованій за допомогою коефіцієнта видової чутливості, яку відтворювали на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів. У результаті вивчення ефективності препарату Біофітон® «Здоровий шлунок» експериментально доведена його противираzkova активність, яка склала 75,5%, що практично не поступається активності препарату порівняння ранітидину, противираzkova активність якого складає 85,1%. Даний показник говорить про високу ефективність та перспективу використання препарату Біофітон® «Здоровий шлунок» для профілактики рецидивів та комплексного лікування виразки шлунка.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ АКТИВНОСТИ ФИТОКОМПОЗИЦИИ БИОФИТОН® «ЗДОРОВЫЙ ЖЕЛУДОК» НА МОДЕЛИ ОСТРОЙ СПИРТО-ПРЕДНИЗОЛОНОВОЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА У КРЫС

О.А.Колесник, А.Г.Чистяков*, С.М.Дрогвозов**, А.Ю.Позднякова**

Колледж Национального фармацевтического университета, ООО «Научно-производственная фармацевтическая компания «ЭЙМ»*, Национальный фармацевтический университет**

Ключевые слова: фитотерапия; язвенная болезнь желудка; противоязвенная активность

Одной из форм создания новых лекарственных препаратов является совершенствование лекарственного растительного сырья. При лечении язвы желудка рациональной является комплексная терапия, направленная на нейтрализацию соляной кислоты желудка, защиту его слизистой оболочки от агрессивных факторов, уменьшение воспаления и ускорение репаративных процессов. В этом отношении наиболее перспективными являются лекарственные средства растительного происхождения, что обусловлено их высокой активностью в сочетании с низкой токсичностью. Предметом данного исследования явились таблетки Биофитон® «Здоровый желудок» производства «Фитоаптека Чистякова», которые содержат: корни алтея (13%), корневища лапчатки прямостоячей (11%), листья подорожника (11%), корни солодки голой (11%), траву пустырника (11%), траву тысячелистника (11%), цветки ноготков (10%), цветки ромашки аптечной (10%), корневища аира болотного (9%). Данная фитокомпозиция изготовлена с помощью уникальной современной технологии криомеханической активации растительного сырья, принципиально отличающейся от всех известных способов извлечения биологически активных веществ. Эта технология дает возможность концентрировать в малом объеме все главные свойства фитосырья различной биохимической природы. Целью исследования было доказать противоязвенную активность препарата Биофитон® «Здоровый желудок». Противоязвенную активность данного препарата изучали в дозе 120 мг/кг, рассчитанной с помощью коэффициента видовой чувствительности, которую воспроизводили на модели острой спирто-преднізолонової язвы желудка у крыс. В результате изучения эффективности препарата Биофитон® «Здоровый желудок» экспериментально доказана его противоязвенная активность, которая составила 75,5%, что практически не уступает активности препарата сравнения ранітидину, противоязвенная активность которого составляет 85,1%. Данный показатель говорит о высокой эффективности и перспективе использования препарата Биофитон® «Здоровый желудок» для профилактики рецидивов и комплексного лечения язвы желудка.

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

Надійшла до редакції 08.07.2014 р.

УДК 615.014.2:615.454.2:001.891

МЕТОДОЛОГІЯ СТВОРЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

В.І.Гриценко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: супозиторії; методологія; алгоритм досліджень; технологія

METHODOLOGY OF CREATING RECTAL DRUGS FOR THE TREATMENT OF PROSTATE DISEASES

V.I.Grytsenko

National University of Pharmacy

Key words: suppositories; methodology; research algorithm; technology

The methodology of creating the suppositories for the treatment of prostate diseases has been grounded. Benign prostatic hyperplasia (BPH) and chronic prostatitis are among the most common urologic diseases in men. In recent years, at the pharmaceutical market a lot of drugs – prostate protectors of both domestic and foreign production have appeared; among them the prominent place is occupied by α -adrenoblockers, and phytotherapeutic drugs. One way to solve the problem of effective treatment of prostate diseases is the use of suppositories, which have a number of significant advantages over other dosage forms. At present there are no medicines with α -adrenoblockers and herbal compositions with plant extracts in the form of suppositories at the pharmaceutical market. To provide the efficacy and safety of suppositories all pharmaceutical factors affecting the drug quality should be theoretically and experimentally grounded. They are the nature and amount of the base, physical and chemical properties of active substances and excipients (solubility, dispersion degree, trace element composition), structural and mechanical properties and equipment. To ensure the therapeutic efficacy of the drug the biopharmaceutical research on the release of active substances from different suppository bases is important, as well as the comparison of active substances accumulation in the blood and prostate after oral and rectal administration. Thus, using the general methodological approach to pharmaceutical development the authors have grounded the methodology and made the plan of experimental studies on creation of rectal suppositories based on synthetic and natural substances for the treatment of prostate diseases, which in the future may be the drugs of choice at the domestic pharmaceutical market.

Лікування захворювань передміхурової залози є важливою проблемою сучасної урології. За статистикою 60% чоловіків віком до 40 років страждають на хронічний простатит (ХП), у більш ніж 70% чоловіків похилого віку діагностують доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ) [3]. Виходячи з цього, більшість пацієнтів стає перед вибором виду лікування.

За останні роки з'явилося багато препаратів – простатопротекторів як вітчизняного, так і зарубіжного виробництва. На фармацевтичному ринку вони представлені засобами як синтетичного, так і природного походження у різних лікарських формах, серед яких переважно більшість складають препарати для перорального застосу-

вання [1]. До того ж, синтетичні ліки не забезпечують комплексної дії, що вимагає додаткового прийому інших препаратів. Фітопрепарати, на відміну від засобів синтетичного походження, мають низку переваг у лікуванні захворювань передміхурової залози (низький рівень токсичності, комплексна дія, відсутність побічних ефектів), але для досягнення терапевтичного ефекту їх необхідно застосовувати впродовж тривалого часу, що є неприйнятним для лікування гострих станів [2, 7].

На рисунку наведена схема фармакологічної дії препаратів-простатопротекторів на фактори розвитку захворювань передміхурової залози. Як видно з рисунка, з метою зниження активності α -адренорецепторів, уник-

нення апоптозу тканин, запобігання гіперплазії епітелію і запальних реакцій в передміхуровій залозі застосовуються блокатори 5 α -редуктази, α_1 -адреноблокатори і фітопрепарати [4, 9]. На сьогодні різними авторами встановлено, що в аденоматозних клітинах підвищена активність 5 α -редуктази і знижений вміст 3- α і 3- β -ол-стероїд дегідрогеназ – ензимів, які регулюють метаболізм дегідротестостерону, що сприяє підвищенню функціональної активності клітин простати [5, 8]. На теперішній час велика увага в патогенезі гіперплазії передміхурової залози приділяється факторам клітинного росту – фібробластів (FGF) і епідермальному (EGF). Встановлено, що FGF і EGF значно збільшують проліферацію клітин простати. Тому один з методів лікування гіперплазії передміхурової залози полягає в інгібуванні 5 α -редуктази [6, 10].

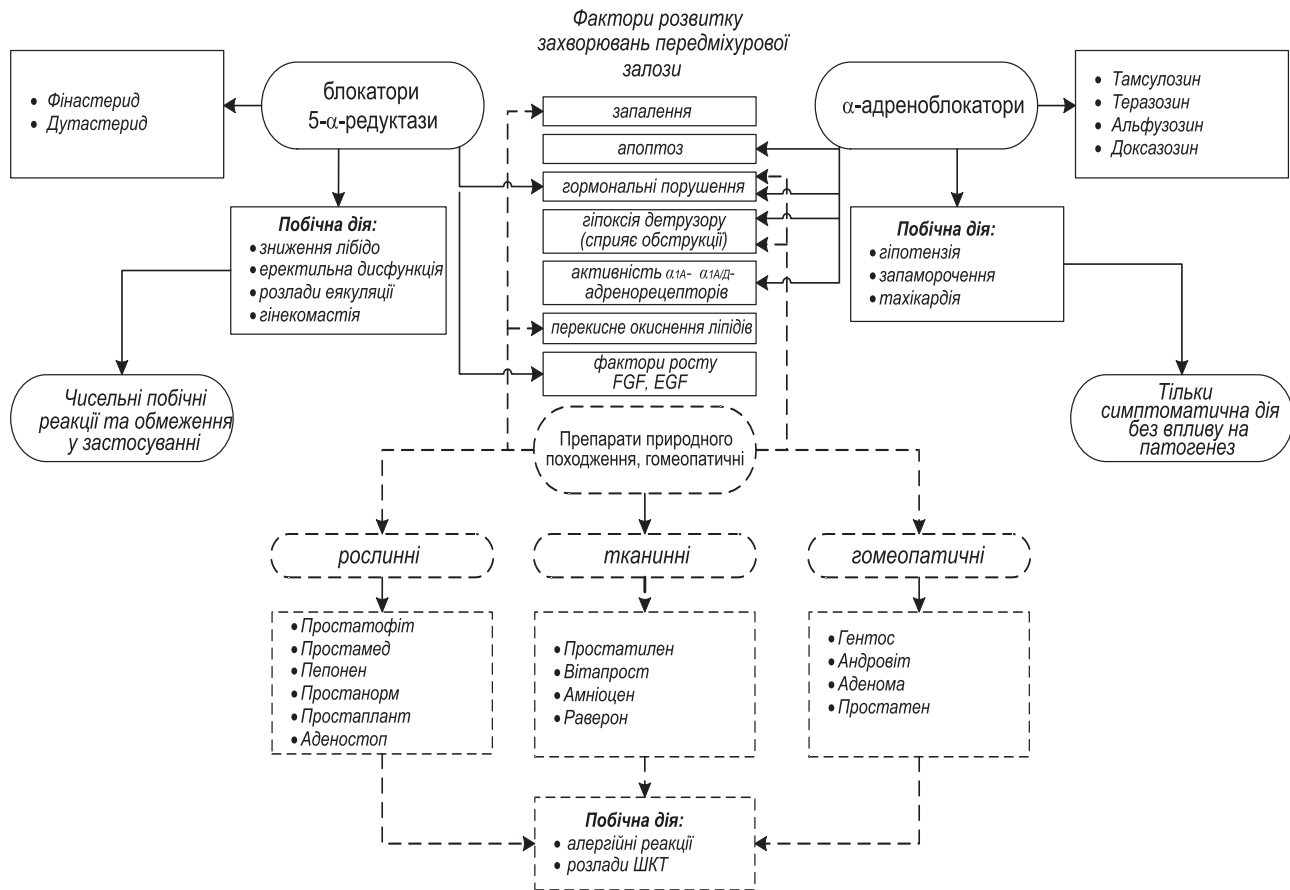


Рис. Вплив дії препаратів-простатопротекторів на фактори розвитку захворювань передміхурової залози

Наявність у механізмі розвитку захворювань передміхурової залози запального процесу є важливою при розробці і дослідженні препаратів-простатопротекторів, тому для останніх бажана наявність протизапальної дії.

Надмірне утворення в організмі ліпідних перекисів чинить токсичну і шкідливу дію на структуру і функцію клітин передміхурової залози, що призводить до змін проникності клітинних мембран і викликає розлади клітинного обміну. Тому для простатопротекторів бажана наявність антиоксидантних властивостей.

Тканинний гомеостаз передміхурової залози потребує балансу між клітинною проліферацією і апоптозом епітеліальних клітин. Проліферація і апоптоз клітин є фізіологічними процесами, залученими до підтримки цілісності і функцій передміхурової залози. При розвитку гіперплазії підвищується ін-

декс проліферації і знижується апоптоз, і цей дисбаланс спричиняє збільшення простати.

Основними клінічними проявами захворювань передміхурової залози є порушення процесу сечовипускання, які супроводжуються обструктивними симптомами аж до гострої затримки сечі. Андрогенна блокада спрямована на статичний компонент обструкції і переслідує мету зменшення розмірів передміхурової залози і зниження опору потоку сечі. Для патогенетичного лікування гіперплазії призначають не тільки препарати, які зменшують об'єм передміхурової залози (блокатори 5 α -редуктази і рослинні препарати), але і засоби, що ліквідують динамічний компонент обструкції – блокатори α_1 -адренорецепторів. В основі раціонального застосування α_1 -адреноблокаторів полягає їх селективність по відношенню до α_1 -адренорецепторів. Підтип α_{1A} виявляють переважно в передмі-

хуровій залозі, α_{1B} – в судинних стінках, α_{1D} – в сечовому міхурі (60-70%) і передміхуровій залозі. На теперішній час широко застосовується суперселективний $\alpha_{1A/D}$ – адреноблокатор тамсулозин.

Ефективність препаратів рослинного походження в лікуванні захворювань передміхурової залози зумовлена вмістом у них фітостеролів, які здатні зменшувати проліферацію клітин передміхурової залози. Більшість рослинних засобів одночасно виявляє здатність пригнічувати активність 5 α -редуктази, регулює апоптоз клітин простати, інгібує епітеліальні фактори росту, зменшує запалення і виявляє антимікробну дію. Крім того, простатопротектори рослинного походження володіють значно меншою кількістю побічних ефектів, не викликають еректильної дисфункції та безпліддя, можуть застосовуватись впродовж тривалого часу без ускладнень для пацієнта.

Одним зі шляхів вирішення проблеми ефективного лікування захворювань передміхурової залози є використання супозиторіїв, які мають низку вагомих переваг у порівнянні з іншими препаратами: швидке потрапляння діючих речовин у кровообіг, безпосередня фармакологічна дія на орган-мішень та висока інтенсивність проникнення діючих речовин до оточуючих тканин, відсутність проблеми коригування смаку та запаху.

Враховуючи складний етіопатогенез захворювань передміхурової залози, ми запропонували розробку лікарських препаратів у формі ректальних супозиторіїв (з блокатором α_{1A} -адренорецепторів тамсулозину гідрохлоридом і фітокомпозицією з рослинними екстрактами плодів пальми сабаль, кореня кропиви і насіння гарбуза), які можуть бути використані для комплексної терапії захворювань простати. Метою даної роботи стало обґрунтування методології створення ректальних супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози.

Матеріали та методи

Створення нових лікарських препаратів повинно базуватись на загальному методологічному підході до фармацевтичної розробки з урахуванням вимог до лікарської форми.

Для визначення загальної концепції створення нових лікарських препаратів виділені наступні напрямки досліджень:

- розробка нових лікарських препаратів з уже відомих субстанцій і отримання нових лікарських форм;
- поєднання природних речовин з метою розширення спектра фармакологічної активності.

Результати та їх обговорення

Першим етапом досліджень зі створення препаратів для терапії захворювань передміхурової залози стала оцінка пер-

спективності препаратів, що розробляються, з позицій сучасних підходів до лікування, а також присутності на фармацевтичному ринку конкурентоспроможних аналогів.

На сьогодні на фармацевтичному ринку повністю відсутні лікарські препарати з α -адреноблокаторами у вигляді супозиторіїв – найбільш прийнятної лікарської форми для лікування захворювань передміхурової залози. Для створення фітокомпозиції рослинного походження було обрано комбінацію з рослинних екстрактів (сухі екстракти плодів пальми сабаль, кореня кропиви та насіння гарбуза). Їх ефективність зумовлена наявністю в них фітостеролів, цитотоксичним впливом на гіперплазовані клітини, блокуванням ферменту 5α -редуктази. Виходячи з вищенаведеного, перспективним є створення ряду лікарських препаратів у формі супозиторіїв, які б мали доповнювати один одного при лікуванні.

Методологія розробки раціонального складу та технології лікарського препарату залежить від мети лікування та обраної лікарської форми. Ректальні супозиторії – це системи, що складаються з дисперсійного середовища (супозиторної основи) і дисперсної фази (лікарських речовин у твердому чи рідкому стані), які рівномірно розподілені в дисперсному середовищі.

Для забезпечення високої ефективності та нешкідливості супозиторіїв слід теоретично та експериментально обґрунтувати всі фармацевтичні фактори, які впливають на якість лікарського препарату. Це природа і кількість основи, фізико-хімічні властивості діючих і допоміжних речовин (розчинність, ступінь дисперсності, мікроелементний склад), структурно-механічні характеристики та обладнання.

Для забезпечення терапевтичної ефективності лікарського препарату важливого значен-

ня набувають біофармацевтичні дослідження з вивільнення діючих речовин з різних супозиторних основ, а також порівняння накопичення діючих речовин в крові та передміхуровій залозі. Критеріями, які визначають стійкість супозиторіїв, їхню властивість до формування, час розчинення, опір до руйнування і деформації, умови зберігання, є структурно-механічні властивості: в'язкість, пластичність, межі міцності і текучості.

При виконанні фармакологічних досліджень необхідно встановити види фармакологічної дії, а також порівняти розроблені препарати за проявом основних фармакологічних ефектів з їхніми потенційними конкурентами.

При розробці нових лікарських препаратів у формі супозиторіїв також необхідно урахування основних вимог, що висуваються до технологічного процесу:

- відтворюваність технології та виключення факторів, що негативно впливають на процес виробництва;
- мінімальна кількість стадій виробництва;
- наявність типового обладнання;
- мінімальна енергоємність технологічного процесу;
- надійна система контролю якості препаратів у процесі промислового виробництва та зберігання.

Таким чином, на підставі загального методичного підходу до фармацевтичної розробки нами обґрунтовано методологію та складено план експериментальних досліджень щодо створення ректальних супозиторіїв на основі синтетичних і природних речовин для лікування захворювань передміхурової залози:

- вивчення етіології, патогенезу та клінічних проявів захворювань передміхурової залози;
- аналіз сучасного стану фармакотерапії захворювань передміхурової залози;

- проведення аналізу асортименту препаратів-протекторів на фармацевтичному ринку, їх маркетингове дослідження;
- вибір діючих речовин та обґрунтування їх ефективної концентрації;
- обґрунтування типу супозиторної основи та допоміжних речовин на підставі проведення фізико-хімічних, біофармацевтичних та фармакотехнологічних досліджень;
- розробка раціональної технології виробництва супозиторіїв у промислових умовах;
- розробка методик аналізу та встановлення основних показників якості супозиторіїв;
- валідація технологічного процесу та методик стандартизації;
- апробація технології виробництва супозиторіїв у промислових умовах;
- проведення фармакологічних досліджень препаратів;
- дослідження стабільності препаратів у процесі зберігання з метою встановлення термінів придатності.

ВИСНОВКИ

1. Обґрунтовано методологію створення супозиторіїв з α -адреноблокатором та рослинними екстрактами для лікування захворювань передміхурової залози.

2. Запропоновано план експериментальних досліджень щодо створення лікарських препаратів у формі супозиторіїв, які у перспективі мають стати препаратами вибору на вітчизняному фармацевтичному ринку.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Компендиум 2013 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко – К.: МОРИОН, 2013. – 2360 с.*
2. *Мирошников В.М. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии: Учебное пособие. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 240 с.*
3. *Простатит / Под ред. П.А.Щеплева. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.*
4. *Рациональная фармакотерапия в урологии: Руководство для практикующих врачей / Под ред. Н.А.Лопаткина. – М.: Литтера, 2006. – 824 с.*
5. *Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 576 с.*
6. *Barry S.J., Coffey D.S., Walsh P.C. // J. Urol. – 2004. – Vol. 132. – P. 474-479.*
7. *Bergman J., Zeitlin S.I. // Expert. Rev. Neurother. – 2007. – Vol. 7, №3. – P. 301-307.*
8. *Brede C.M., Shoskes D.A. // Nat. Rev. Urol. – 2011. – Vol. 8 (4). – P. 207-212.*
9. *Wagenlehner F.M., Weidner W., Naber K.G. // Expert. Opin. Pharmacother. – 2007. – Vol. 11, №8. – P. 1667-1674.*
10. *Weidner W., Rusz A., Pilatz A. et al. // J. Urol. – 2011. – Vol. 17 (3). – P. 192-196.*

МЕТОДОЛОГІЯ СТВОРЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

В.І.Гриценко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: супозиторії; методологія; алгоритм досліджень; технологія

Обґрунтовано методологію створення супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) і хронічний простатит є одними з найбільш поширених урологічних захворювань чоловіків. За останні роки на фармацевтичному ринку з'явилося багато препаратів-протекторів як вітчизняного, так і зарубіжного виробництва, серед яких чільне місце посідають α -адреноблокатори і фітотерапевтичні препарати. Одним зі шляхів вирішення проблеми ефективного лікування захворювань передміхурової залози є використання супозиторіїв, які мають низку вагомих переваг у порівнянні з іншими лікарськими формами. На сьогодні на фармацевтичному ринку повністю відсутні лікарські препарати з α -адреноблокаторами і фітокомпозиції з рослинними екстрактами у вигляді супозиторіїв. Для забезпечення високої ефективності та нешкідливості супозиторіїв слід теоретично та експериментально обґрунтувати всі фармацевтичні фактори, які впливають на якість лікарського препарату. Це природа і кількість основи, фізико-хімічні властивості діючих і допоміжних речовин (розчинність, ступінь дисперсності, мікроелементний склад), структурно-механічні характеристики та обладнання. Для забезпечення терапевтичної ефективності лікарського препарату важливе значення мають біофармацевтичні дослідження з вивільнення діючих речовин з різних супозиторних основ, а також порівняння накопичення діючих речовин в крові та передміхуровій залозі при пероральному та ректальному введенні. Таким чином, авторами статті на підставі загального методичного підходу до фармацевтичної розробки обґрунтовано методологію та складено план експериментальних досліджень щодо створення ректальних супозиторіїв на основі синтетичних і природних речовин для лікування захворювань передміхурової залози, які у перспективі мають стати препаратами вибору на вітчизняному фармацевтичному ринку.

МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ РЕКТАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.И.Гриценко

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: суппозитории; методология; алгоритм исследований; технология

Обоснована методология создания суппозиториев для лечения заболеваний предстательной железы. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и хронический простатит являются одними из наиболее распространенных урологических заболеваний мужчин. За последние годы на фармацевтическом рынке появилось большое количество препаратов-простатопротекторов как отечественного, так и зарубежного производства, среди которых ведущее место занимают α -адреноблокаторы и фитотерапевтические препараты. Одним из путей решения проблемы эффективного лечения заболеваний предстательной железы является применение суппозиториев, которые имеют ряд весомых преимуществ по сравнению с другими лекарственными формами. На сегодня на фармацевтическом рынке полностью отсутствуют лекарственные препараты с α -адреноблокаторами и фитокомпозиции с растительными экстрактами в форме суппозиториев. Для обеспечения высокой эффективности и безопасности суппозиториев необходимо теоретически и экспериментально обосновать все фармацевтические факторы, которые влияют на качество лекарственного препарата. Это природа и количество основы, физико-химические свойства действующих и вспомогательных веществ (растворимость, степень дисперсности, микроэлементный состав), структурно-механические характеристики и оборудование. Для обеспечения терапевтической эффективности лекарственного препарата важное значение имеют биофармацевтические исследования по высвобождению действующих веществ из разных суппозиторных основ, а также сравнение накопления действующих веществ в крови и предстательной железе при пероральном и ректальном введении. Таким образом, авторами статьи на основании общего методического подхода к фармацевтической разработке обоснована методология и составлен план экспериментальных исследований создания ректальных суппозиториев на основе синтетических и природных веществ для лечения заболеваний предстательной железы, которые в перспективе могут стать препаратами выбора на отечественном фармацевтическом рынке.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Тел. (572) 67-88-52. E-mail: vita.gritsenko@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.07.2014 р.

УДК 616.65-002:615.015.2:615.254

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ ПРОСТЕКС[®], СУПОЗИТОРІЇ РЕКТАЛЬНІ ВИРОБНИЦТВА ПрАТ «БІОФАРМА», НА ПЕРЕБІГ СКИПИДАРНОГО ПРОСТАТИТУ У ЩУРІВ

О.М.Шаповал, С.Ю.Штриголь, В.Л.Карбовський*, І.А.Шевчук*, О.В.Куркіна*, Т.Є.Маковська**

Національний фармацевтичний університет
ПрАТ «БІОФАРМА»*
Головний військовий медичний госпіталь**

Ключові слова: хронічний простатит; Простекс[®]; простатопротекторна дія; скипидарний простатит

THE STUDY OF THE INFLUENCE OF PROSTEXS[®] DRUG, RECTAL SUPPOSITORIES, PRODUCED BY "BIOPHARMA", PJSC ON THE TURPENTINE PROSTATITIS IN RATS

O.M.Shapoval, S.Yu.Shtrygol, V.L.Karbovskiy*, I.A.Shevchuk*, O.V.Kurkina*, T.Ye.Makovska**

National University of Pharmacy, "Biopharma", PJSC*, Main Military Medical Hospital**

Key words: chronic prostatitis; Prosteks[®]; prostateprotective action; turpentine prostatitis

In this work the results of studying the influence of Prosteks[®] drug, rectal suppositories, produced by "Biopharma", PJSC on the turpentine prostatitis in rats are presented. The relevance of the work is due to the fact that among the urological diseases in men older than 50 benign hyperplasia of prostate (BHP) and chronic prostatitis are the most common, and in 96.7% of patients with BPH the morphological signs of chronic prostatitis appear. A comparative evaluation of the therapeutic effect of a new drug and the reference drug "Prostatilen zinc", rectal suppositories, concerning the influence on functional, biochemical and immunological parameters characterizing the functional state of the prostate gland has been carried out. Rectal introduction of turpentine to male rats 2 times causes severe abnormalities in the prostate condition. Treatment of male rats with Prosteks[®] in the dose of 168 mg/kg and Prostatilen zinc in the dose of 210 mg/kg had a strong prostateprotective action. According to its expressiveness Prosteks[®] drug, rectal suppositories, produced by "Biopharma", PJSC is not inferior and even has the advantage by individual indicators over the reference drug "Prostatilen zinc", rectal suppositories. Thus, Prosteks[®] drug, rectal suppositories, produced by "Biopharma", PJSC can be considered promising for clinical trials with the purpose of further introduction into medical practice.

Серед урологічних захворювань у чоловіків віком старше 50 років найбільш розповсюдженими є доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) та хронічний простатити (ХП) [2-5, 7-13]. За даними Лопаткіна Н.А. [5] у 96,7% хворих на ДГПЗ виявляються морфологічні ознаки ХП.

Зважаючи на актуальність проблеми створення нових препаратів для лікування захворювань передміхурової залози (ПЗ), вчені ПрАТ «Біофарма» розробили новий комбінований препарат Простекс[®] у вигляді супозиторіїв, який містить проста-

тилен, цинк, вітамін Е, олію гарбуза, що обґрунтовують його простатоспецифічну дію. Для лікування захворювань ПЗ застосовують монокомпонентні (Простатилен, супозиторії з олією гарбуза) або полікомпонентні (Простатилен-цинк (простатилен, цинк, вітамін Е) препарати, які містять ці біологічно активні речовини. Але в комбінації, наявній у складі супозиторіїв «Простекс[®]», ці компоненти використовуються вперше. Отже, доцільно провести дослідження простатопротекторної дії препарату Простекс[®], супозиторії ректальні виробницт-

ва ПрАТ «Біофарма».

Мета роботи – дослідити простатопротекторну дію препарату Простекс[®] у порівнянні з препаратом «Простатилен-цинк», який є аналогом за складом та дією, на моделі скипидарного простатиту.

Матеріали та методи

Модель скипидарного простатиту для вивчення простатопротекторних властивостей об'єктів дослідження обрано з урахуванням того, що ректальне введення скипидару призводить до ураження дорсолатеальної частини ПЗ із підвищенням проникності судин, порушенням мікроциркуляції, з активацією прозапальних медіаторів [10, 11].

В експерименті на моделі скипидарного простатиту використали 32 білих статевозрілих без-

О.М.Шаповал – канд. біол. наук, доцент кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

В.Л.Карбовський – канд. біол. наук, керівник Департаменту наукових досліджень та розробок ПрАТ «Біофарма» (м. Київ)

Т.Є.Маковська – лікар-кардіолог Головного військового медичного госпіталю (м. Київ)

Таблиця 1

Рандомізація піддослідних тварин

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Кількість тварин
Інтактний контроль (ІК)	–	8
Скипидар – контрольна патологія (КП)	1 мл/тв	8
Скипидар + Простекс®	1 мл/тв + 168 мг/кг	8
Скипидар + Простатиле́н-цинк	1 мл/тв + 210 мг/кг	8

породних щурів-самців масою 220-250 г, яких було рандомізовано таким чином (табл. 1).

Простатит відтворювали методом [1, 6]. Препарати вводили ректально за 2 год до введення скипидару та потім щоденно однократно протягом зазначеного терміну моделювання. Групі тварин КП вводили ректально супозиторії-плацебо, що містили лише основу. Евтаназію тварин здійснювали на 15 добу експерименту декапітацією під ефірним наркозом. Напередодні виведення тварин із досліджу досліджували стан видільної функції нирок та гемограму. В день виведення з експерименту визначали масу тіла щурів, далі декапітували під ефірним наркозом, збирали кров для отримання сироватки, проводили розтин та вилучали ПЗ та пухирцеву залозу, зважували їх для визначення коефіцієнтів маси та брали частку ПЗ для отримання гомогенату [1, 6].

У сироватці крові визначали загальний білок, сечовину, креатинін, каталазу, фруктозу, аланінамінотрансферазу (АлАТ), аспартатамінотрансферазу (АсАТ), лужну та кислу фосфатази за допомогою біохімічних методів, а рівень тестостерону, дегідротестостерону, естрадіолу та інтерлейкіну-1 β визначали імуноферментним методом. У гомогенаті ПЗ визначали інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) за рівнем ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), активність системи антиоксидантного захисту (АОЗ) за рівнем відновленого глутатіону та активність простатоспецифічних ферментів за лужною та кислою фосфатазами [1, 6]. Результати обробляли статистично.

Результати та їх обговорення

Дворазове ректальне введення скипидару щурам-самцям призводить до значних порушень

стану ПЗ (табл. 2-5). Лікування щурів-самців препаратами Простекс® у дозі 168 мг/кг та Простатиле́н-цинк у дозі 210 мг/кг чинило простатопротекторну дію різного ступеня. Аналіз змін фізіологічних та біохімічних показників свідчить про покращення стану ПЗ та перевагу препарату Простекс® порівняно з референс-препаратом (табл. 2-5).

Так, достовірно відносно групи КП відновлювалася маса ПЗ, що відбилося в зміні коефіцієнтів маси під впливом препарату Простекс® у 1,4 рази, а під впливом Простатиле́н-цинку – в 1,35 рази (табл. 2). На відміну від препарату порівняння супозиторії Простекс® достовірно відносно груп ІК та КП сприяли зростанню часу згортання крові в 3,2 рази та в 2,6 рази відповідно, що свідчить про покращення реологічних властивостей крові та може вказувати на відновлення кровопостачання ПЗ та відновлення її функцій (табл. 2). Під впливом супозиторіїв Простекс® і Простатиле́н-цинку достовірно відносно групи КП знижується кількість еозинофілів у 2,1 та 1,6 рази відповідно та зростає кількість лімфоцитів у 1,2 та 1,1 рази відповідно. До того ж Простекс® знижує кількість сегментоядерних нейтрофілів вірогідно в порівнянні з КП у 1,4 рази (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив препарату Простекс® та препарату порівняння на стан передміхурової залози тварин в умовах скипидарного простатиту, $M \pm m$ (n=32)

Показник	Умови досліджу			
	Інтактний контроль	Скипидарний простатит		
		контрольна патологія	Простекс®, 168 мг/кг	Простатиле́н-цинк, 210 мг/кг
Коефіцієнт маси простати, %	0,47 \pm 0,03	0,40 \pm 0,03	0,57 \pm 0,03**	0,54 \pm 0,04**
Час згортання крові, с	53,17 \pm 18,32	65,00 \pm 13,51	167,63 \pm 19,68**/***	75,00 \pm 5,95
Еозинофіли	3,67 \pm 0,56	6,13 \pm 0,88*	2,88 \pm 0,64**	3,75 \pm 0,25**
Сегментоядерні нейтрофіли	16,33 \pm 1,96	24,75 \pm 2,21*	18,13 \pm 1,47**	20,25 \pm 1,24
Лімфоцити	77,33 \pm 2,64	64,63 \pm 1,99*	76,00 \pm 1,99**	71,38 \pm 1,66**

Примітки:

- 1) * – відхилення показника достовірно щодо групи інтактного контролю, $p < 0,05$;
- 2) ** – відхилення показника достовірно щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$.

Таблиця 3

Вплив препарату Простекс® та препарату порівняння на видільну функцію нирок та азотистий обмін у щурів зі скипидарним простатитом в умовах водного навантаження, $M \pm m$ (n=32)

Показники	Інтактний контроль	Скипидарний простатит		
		контрольна патологія	Простекс®, 168 мг/кг	Простатилен-цинк, 210 мг/кг
Концентрація сечовини в сироватці крові, ммоль/л	4,24±0,15	5,38±0,33*	4,34±0,44**	3,94±0,08**
Реабсорбція Na ⁺ , %	99,7±0,07	98,7±0,3*	99,6±0,09**	99,7±0,03**
Екскреція Na ⁺ , мкмоль/100 г за 2 год	27,52±5,17	76,73±6,04*	41,85±7,28**	26,65±3,98**
Екскреція K ⁺ , мкмоль/100 г за 2 год	33,88±8,07	78,13±13,69*	31,24±4,94**	15,91±2,62**
Екскреція Cl ⁻ , мкмоль/100 г за 2 год	31,6±6,56	105,7±16,3*	55,33±7,97**/**	21,50±3,48**
Концентрація білка в сечі, мг/л	0,46±0,17	0,77±0,14	0,43±0,04**	0,86±0,17
Екскреція білка, мг/100 г за 2 год	0,86±0,23	0,78±0,10	0,86±0,10	1,36±0,14**/**
Екскреція сечовини ммоль/100 г за 2 год	147,4±15,7	199,5±24,7	113,6±13,3**	110,7±13,8*

Примітки:

1) * – відхилення показника достовірно щодо групи інтактного контролю, $p < 0,05$;

2) ** – відхилення показника достовірно щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$.

Простекс® та «Простатилен-цинк» нормалізують ниркову екскрецію електролітів та вміст натрію в сироватці крові до рівня інтактних тварин. Простатилен-цинк спричиняє зростання екскреції білка з сечею (табл. 3). Простекс® сприяє зниженню не лише ниркової екскреції, але й

концентрації білка в сечі, що є перевагою над Простатилен-цинком. Гіпоазотемічна дія, можливо, реалізується через екстра-ренальні механізми. Обидва препарати нормалізують вміст сечовини в крові та достовірно знижують ниркову екскрецію сечовини (табл. 3).

Стабілізацію мембран та обмінних процесів в організмі щурів із скипидарним простатитом спостерігали тільки у тварин, які отримували препарат Простекс®: достовірно відносно КП знижувалась активність АлАТ в 1,4 рази та вміст фруктози в 1,15 рази (табл. 4). Ак-

Таблиця 4

Вплив препарату Простекс® та препарату порівняння на біохімічні показники сироватки крові та гомогенату передміхурової залози щурів самців в умовах скипидарного простатиту, $M \pm m$ (n=32)

Показник	Умови дослідження			
	Інтактний контроль	Скипидарний простатит		
		контрольна патологія	Простекс®, 168 мг/кг	Простатилен-цинк, 210 мг/кг
Сироватка крові				
Каталаза, мкат/л	70,27±11,19	46,22±1,97*	31,35±1,77**	31,51±2,12**
Фруктоза, ммоль/л	18,67±0,58	24,41±1,41*	21,48±0,51**	24,49±0,67*
АлАТ, моль/год×л	0,41±0,02	0,65±0,03*	0,45±0,03**	0,58±0,02*
Лужна фосфатаза, мкмоль/(с×л)	2,64±0,29	5,24±0,75*	4,88±0,37*	5,94±0,36*
Кисла фосфатаза, нмоль/(с×л)	48,77±6,27	23,69±4,34*	45,22±9,67**	36,29±1,29*
Гомогенат передміхурової залози				
Лужна фосфатаза, нмоль/(с×л)	71,17±11,14	170,58±15,95*	115,08±6,87**/**	165,03±6,79*
Кисла фосфатаза, нмоль/(с×л)	144,62±10,19	81,92±3,54*	108,52±2,68**/**	89,71±5,29*
ТБК-АП, мкмоль/г	40,59±11,90	35,04±5,78	67,09±15,49	80,77±21,39
G-SH, мкмоль/г	3,10±0,19	2,94±0,14	3,53±0,10**/**	3,59±0,12**/**

Примітки:

1) * – відхилення показника достовірно щодо групи інтактного контролю, $p < 0,05$;

2) ** – відхилення показника достовірно щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$.

Таблиця 5

Вплив препарату Простекс® та препарату порівняння на рівень статевих гормонів та інтерлейкіну-1β в крові щурів з модельним скипидарним простатитом, М±m (n=32)

Показник	Умови досліджу			
	Інтактний контроль	Скипидарний простатит		
		контрольна патологія	Простекс®, 168 мг/кг	Простатилен-цинк, 210 мг/кг
Тестостерон, нмоль/л	27,57±3,37	13,76±1,26*	31,45±2,56**	21,92±3,15**
Дигідротестостерон, пкмоль/л	595,58±78,49	637,74±97,25	673,81±83,21	389,86±68,43
Естрадіол, нмоль/л	0,19±0,02	0,23±0,01	0,20±0,02	0,23±0,02
Інтерлейкін-1β, пкмоль/л	10,52±1,58	44,01±4,55*	11,56±1,60**	10,49±1,35**

Примітки:

- 1) * – відхилення показника достовірне щодо групи інтактного контролю, $p < 0,05$;
 2) ** – відхилення показника достовірне щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$.

тивність лужної фосфатази тенденційно в порівнянні з КП під впливом препарату Простекс® знижується в 1,1 рази, а при використанні препарату порівняння Простатилен-цинку, навпаки, зростає в 1,1 рази. Активність кислої фосфатази під впливом препарату Простекс® відновлюється до рівня ІК та достовірно відносно КП зростає в 1,9 рази, а під впливом Простатилен-цинку тенденційно в порівнянні з КП зростає в 1,5 рази. Аналогічна картина спостерігається і в гомогенаті ПЗ: достовірні відносно групи КП зміни активності лужної та кислої фосфатаз відбуваються тільки під впливом препарату Простекс® (табл. 4). Активність лужної фосфатази знижується в 1,5 рази, а активність кислої фосфатази зростає в 1,3 рази. Зважаючи на те, що активність цих ферментів під впливом препарату порівняння Простатилен-цинку

знаходиться на рівні показників групи КП (табл. 4), можна говорити про перевагу препарату Простекс® над ним за простатопротекторною дією. За даними імуноферментного аналізу спостерігали достовірне відносно групи КП зростання рівня тестостерону під впливом препарату Простекс® у 2,3 рази, а під дією Простатилен-цинку – в 1,6 рази, що свідчить про виразнішу простатопротекторну дію препарату Простекс®. Також тільки під впливом препарату Простекс® тенденційно відносно КП знижується рівень естрадіолу в 1,2 рази, що також свідчить на користь нового препарату (табл. 5). Простекс® і референс-препарат Простатилен-цинк рівномірно достовірно відносно групи КП знижують до рівня ІК в 4 рази вміст інтерлейкіну-1β в сироватці крові (табл. 5). Це вказує на здатність досліджуваних препаратів пригнічува-

ти розвиток запальної реакції та гострофазової відповіді.

ВИСНОВКИ

Таким чином, аналіз отриманих функціональних, біохімічних та імунологічних показників сироватки крові та гомогенату ПЗ дає підставу зробити висновок про те, що препарат Простекс®, супозиторії ректальні виробництва ПрАТ «Біофарма», чинить потужну простатопротекторну дію. За її виразністю препарат Простекс®, супозиторії ректальні виробництва ПрАТ «Біофарма», не поступається, а за окремими показниками навіть переважає препарат порівняння «Простатилен-цинк», супозиторії ректальні. Отже, препарат Простекс®, супозиторії ректальні виробництва ПрАТ «Біофарма», можна вважати перспективним для проведення клінічних випробувань з метою подальшого впровадження в медичну практику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. НАМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
2. Мировая статистика здравоохранения за 2010 год. – Всемирная организация здравоохранения, 2010. – 177 с.
3. Сайдакова Н.О., Старцева Л.М., Кравчук Н.Г. Основные показатели урологической помощи в Украине за 2005-06 роки: Відомче видання. – К., 2007. – 205 с.
4. Ткачук В.Н., Ткачук И.Н. Эффективность препарата «Витапрост форте» у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Электронный ресурс. – Режим доступа: <http://medi.ru/doc/g2401204.htm>

5. Урология. Национальное руководство / Под ред. Н.А.Лопаткина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1071 с.
6. Яковлева Л.В., Лар'яновська Ю.Б., Міщенко О.Я. та ін. Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування простатитів: Метод. рекомендації. – К., 2005. – 35 с.
7. Drach G.W. // J. Urol. – 1998. – Vol. 120. – P. 288.
8. Emberton M., Andriole G., De la Rosette I. et al. // Urol. – 2003. – Vol. 61. – P. 267-273.
9. Kavasmas O.T., Tyomkin D.B., Mehik A. et al. // World J. Surg. Oncol. – 2013. – №5. – P. 211-258.
10. Krieger J.N. // J. Androl. – 1996. – Vol. 17. – P. 310-340.
11. Luo G.C., Foo K.T., Kuo T., Tan G. // Singapore Med. J. – 2013. – Vol. 54, №9. – P. 482-486.
12. Schroder F., Altwein I. Development of Benign Prostatic Hyperplasia. In book: Benign Prostatic Hyperplasia. A Diagnosis and Treatment Primer. – Oxford, 1992. – P. 31-50.
13. Wan C.D., Zhou J.B., Song Y.P. et al. // Zhonghua Nan Ke Xue. – 2013. – Vol. 19, №10. – P. 912-917.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ ПРОСТЕКС®[®], СУПОЗИТОРІЇ РЕКТАЛЬНІ ВИРОБНИЦТВА ПРАТ «БІОФАРМА», НА ПЕРЕБІГ СКИПИДАРНОГО ПРОСТАТИТУ У ЩУРІВ

О.М.Шаповал, С.Ю.Штриголь, В.Л.Карбовський*, І.А.Шевчук*, О.В.Куркіна*, Т.Є.Маковська**

Національний фармацевтичний університет, ПРАТ «БІОФАРМА»*, Головний військовий медичний госпіталь**

Ключові слова: хронічний простатит; Простекс®; простатопротекторна дія; скипидарний простатит

Наведені результати вивчення впливу препарату Простекс®[®], супозиторії ректальні виробництва ПРАТ «Біофарма», на перебіг скипидарного простатиту у щурів. Актуальність роботи зумовлена тим, що серед урологічних захворювань у чоловіків віком старше 50 років найбільш розповсюдженими є доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) та хронічні простатити, а у 96,7% хворих на ДГПЗ виявляються морфологічні ознаки хронічного простатиту. Проведено порівняльну оцінку терапевтичної дії нового препарату та референтного препарату «Простатилен-цинк», супозиторії ректальні за впливом на фізіологічні та біохімічні показники, що характеризують функціональний стан передміхурової залози. Аналіз отриманих функціональних, біохімічних та імунологічних показників сироватки крові та гомогенату передміхурової залози дає підставу зробити висновок про те, що препарат Простекс®[®], супозиторії ректальні виробництва ПРАТ «Біофарма», чинить потужну простатопротекторну дію. За її виразністю препарат Простекс®[®], супозиторії ректальні виробництва ПРАТ «Біофарма», не поступається, а за окремими показниками навіть має перевагу над препаратом порівняння «Простатилен-цинк», супозиторії ректальні. Отже, препарат Простекс®[®], супозиторії ректальні виробництва ПРАТ «Біофарма», можна вважати перспективним для проведення клінічних випробувань з метою подальшого впровадження в медичну практику.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА ПРОСТЕКС®[®], СУПОЗИТОРИИ РЕКТАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДСТВА ЧАО «БИОФАРМА», НА ТЕЧЕНИЕ СКИПИДАРНОГО ПРОСТАТИТА У КРЫС

О.Н.Шаповал, С.Ю.Штриголь, В.Л.Карбовский*, И.А.Шевчук*, О.В.Куркина*, Т.Е.Маковская**

Національний фармацевтичний університет, ЧАО «Біофарма»*, Головний військовий медичний госпіталь**

Ключевые слова: хронический простатит; Простекс®; простатопротекторное действие; скипидарный простатит

Приведены результаты изучения влияния препарата Простекс®[®], супозитории ректальные, производства ЧАО «Біофарма», на течение скипидарного простатита у крыс. Актуальность работы обусловлена тем, что среди урологических заболеваний у мужчин старше 50 лет наиболее распространенными являются доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и хронические простатиты, а у 96,7% больных ДГПЖ проявляются морфологические признаки хронического простатита. Проведена сравнительная оценка терапевтического действия нового препарата и референтного препарата «Простатилен-цинк», супозитории ректальные, по влиянию на физиологические и биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние предстательной железы. Анализ полученных функциональных, биохимических и иммунологических показателей сыворотки крови и гомогената предстательной железы дает основание сделать вывод о том, что препарат Простекс®[®], супозитории ректальные производства ЧАО «Біофарма», оказывает мощное простатопротекторное действие. По его выразительности препарат Простекс®[®], супозитории ректальные производства ЧАО «Біофарма», не уступает, а по отдельным показателям даже преобладает над препаратом сравнения «Простатилен-цинк», супозитории ректальные. Итак, препарат Простекс®[®], супозитории ректальные производства ЧАО «Біофарма», можно считать перспективным для проведения клинических испытаний с целью дальнейшего внедрения в медицинскую практику.

UDC 615.244:582.972.3

RESEARCH OF THE HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF SWEET WOODRUFF DRY EXTRACT

N.S.Iurchenko, T.V.Ilyina, A.M.Kovalyova, A.O.Klymenko, V.M.Ivanochko**

National University of Pharmacy
Ivano-Frankivsk National Medical University*

Key words: sweet woodruff; hepatoprotective activity; dry extract

Sweet woodruff (Asperula odorata L.) of Rubiaceae Juss. family is not officinal plant, which is used in folk medicine as a sedative, diuretic and choleric agent. The hepatoprotective activity of a dry extract of sweet woodruff herb has been determined experimentally on the model of the acute toxic liver damage in rats. It has been found that the extract of sweet woodruff in the dose of 25 mg/kg reduces the intensity of lipid peroxidation, normalizes biochemical indicators of the animal blood and the liver homogenate to the level of intact animals, decreases toxic effects of tetrachlormethane. Moreover, the activity of ALT and AST in the blood serum decreases by 2.2 and 2.1 times, respectively; the cholinesterase activity increases by 13%, the level of TBA-reagents in the blood serum and the liver tissue decreases by 1.3 and 1.6 times, respectively, compared to the control group of animals. To confirm the results of the research the study of the histological structure of the liver of the experimental animals has been carried out. While studying the histology of the liver in treated animals the degenerative changes and the phenomenon of structural degradation and signs of severe hemodynamic disorders have not been detected. By its hepatoprotective action the sweet woodruff extract is practically not inferior to the reference drug Silibor.

Treatment of chronic diseases of the liver and biliary tract requires the use of medicines for a long period of time. To normalize metabolic processes in the liver and the structural and functional integrity of the cell membranes of hepatocytes hepatoprotective agents with the antioxidant, membrane stabilizing, detoxification, choleric and immunomodulatory effects are widely used [8].

Important features of herbal drugs are their mild effect on the human body, a wide range of therapeutic effects and low toxicity. Therefore, it is important to find new types of herbal drugs that exhibit hepatoprotective and choleric properties.

From the analysis of primary scientific sources the herb of sweet woodruff is known to be used as a diuretic, diaphoretic, sedative and cholagogue agent.

We have previously studied amino acids, fatty acids and organic components of the essential oil of sweet woodruff's herb [6, 7, 9].

The aim of this work was to study the hepatoprotective activity of the dry extract of sweet woodruff herb on the model of the acute tetrachloromethane-induced hepatitis.

Materials and Methods

The object of our study was the air-dried herb of sweet woodruff (*Asperula odorata* L.) harvested at the flowering stage in the summer of 2012 in the Kharkiv region. The dry extract was obtained by 3-fold extraction of the raw material with 70% ethanol at the ratio of 1:3. The liquid extracts were evaporated under vacuum in order to remove the extractant and obtain a dry residue. The yield was 7.6%. The main active substances of the extract were hydroxycinnamic acids and flavonoids. Their content was determined by the spectrophotometric method and was 7.57% of hydroxycinnamic acids (equivalent to chlorogenic acid) and 3.69% of flavonoids (equivalent to rutin).

The research of the hepatoprotective activity was carried out on the model of the acute tetrachloromethane-induced hepatitis in white male rats weighing 0.18-0.25 kg. They were divided into 4 groups of 6 animals each: the first group – animals that were injected subcutaneously with the sweet woodruff extract in the dose of 25 mg/kg, the second group – animals treated with the reference drug Silibor in the dose of 25 mg/kg, the third group – the control group consisting of untreated animals and the fourth group – the intact animals. The liver disease was modeled by a single subcutaneous injection of 50% oil solution of tetrachloromethane in the dose of 0.8 ml per 0.1 kg of the animal to the first three groups for 2 days with the interval of 24 hours. The dry extract studied and the reference drug were injected subcutaneously to the animals of the first and second groups for 1 hour before and in 2 hours after the hepatotropic poisoning [1, 5].

Rats were decapitated on the third day after the first injection of tetrachloromethane. The conclusion of the pharmacotherapeutic efficiency of the extracts studied was based on the biochemical and

N.S.Iurchenko – a post-graduate student of the Pharmacognosy Department of the National University of Pharmacy (Kharkiv)

A.O.Klymenko – professor of the Department of Biological and Medical Chemistry named after academician G.O.Babenko of the Ivano-Frankivsk National Medical University

Table

The effect of the sweet woodruff dry extract on the biochemical indices of the blood and the state of the liver in acute hepatitis

Biochemical and hematological indices	Objects of the research			
	Sweet woodruff dry extract	Silibor	50% oil solution of CCl ₄	Intact animals
Blood serum				
ALT, mcmol/h.ml	0.61 ± 0.015*	0.27 ± 0.008*	1.36 ± 0.04*	0.24 ± 0.015*
AST, mcmol/h.ml	0.52 ± 0.014*	0.23 ± 0.008*	1.08 ± 0.04*	0.20 ± 0.015*
CE, μkat/L	66.5 ± 0.76*	72.3 ± 1.45*	57.8 ± 1.54*	84.5 ± 1.89
ALP, μkat/L	1.97 ± 0.13*	1.85 ± 0.07*	2.08 ± 0.13*	1.60 ± 0.08
TBA-reagents, nmol/ml	4.53 ± 0.04*	3.86 ± 0.05*	5.84 ± 0.02*	3.52 ± 0.07
Liver tissue homogenate				
TBA-reagents, mkmol/g	38.2 ± 0.76*	33.5 ± 0.87*	62.2 ± 1.51*	26.2 ± 0.63

Note: * – Reliability of deviation comparing to the control group of animals ($p \leq 0.05$).

functional indices of the liver and serum determined in 24 hours after the last tetrachlormethane injection.

To assess the primary hepatoprotective effect the activity of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), cholinesterase (CE) and alkaline phosphatase (ALP) was determined in the blood serum. The rate of formation and the content of lipid peroxidation products in the liver tissue – TBA-reagents, the specific markers of cytolysis, were also found.

Determination of the activity of ALT and AST was performed by the standardized dinitrophenylhydrazine method of Reitman – Frankel using standard reagents of “SIMKO, Ltd.” company [3].

Determinations of the cholinesterase activity showing the state of the protein synthesis function in the serum, as well as the activity of alkaline phosphatase indicating a dysfunction of the enzyme secretion by hepatocytes in the bile, and development of congestion in the liver were performed by the spectrophotometric method using “Lachema” standard diagnostic kits (Czech Republic) [3].

The level of lipid peroxidation products – TBA-reagents was evaluated spectrophotometrically by the reaction of 2-tiobarbituric

acid according to the method of E.N.Korobeinikova using biochemical kits of the Ukrainian producer (a reagent kit of “Filisit – Diagnostic” company, Ukraine) [2, 4]. The study of microslides was performed under a Mikros 400 microscope. Photomicrography was carried out using a Nikon Col Pix 4500 digital camera. Photos were processed on a Pentium 4 GH computer using the Nikon View 5 programme.

Statistical analysis of the results was performed using the methods of variation statistics. Reliability of intergroup differences was determined using Student’s t-test.

Results and Discussion

One of the criterion of the hepatoprotective effect of the extract under study is the rate of animals survival [1]. Mortality in the control group was 16.7%, in all other groups the animals were alive by the end of the experiment.

The research results (Table) indicate that the toxic effects of tetrachlormethane on the liver of untreated animals was characterized with development of cytolysis of hepatocytes as evidenced by a significant increase in the enzyme activity of ALT and AST by 5.7 and 5.4 times, respectively, compared to the indices of intact animals.

At the same time increase of the TBA-reagents content in both the serum and the liver tissue homogenate in animals by 1.65 and 2.37 times, respectively, compared to those of intact animals was observed. The level of the cholinesterase activity in the blood serum of animals in the control group decreased by 31.6%, the level of the alkaline phosphatase activity increased by 30.0% compared to the group of intact animals. The results obtained indicate the presence of the oxidative stress in animals.

Introduction of the sweet woodruff dry extract had positive effects on the liver and improved the blood biochemical indices: the activity of ALT and AST in the serum decreased by 2.2 and 2.1 times, respectively; the cholinesterase activity increased by 13%, the level of TBA-reagents in the blood serum and the liver tissue decreased by 1.3 and 1.6 times, respectively, compared to the control group of animals.

To confirm the results of the study, the research of histological structure of the liver of experimental animals has been carried out.

While studying the histology of the liver in treated animals the degenerative changes and the phenomenon of structural degradation and signs of severe hemody-

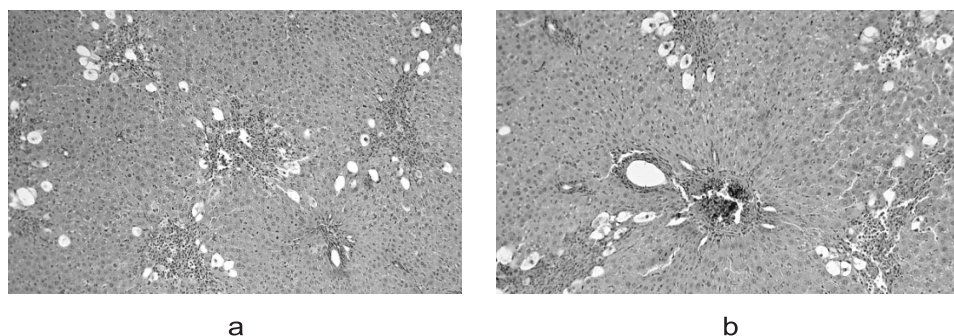


Fig. 1. The liver of the experimental animals: a) hepatocytes with full-blown vacuolar degeneration and preserved nucleus. Approximation: ocular 10, objective 10; b) in perysinusoidal spaces the focal accumulation of mononuclear cells. Approximation: ocular 10, objective 20. Coloured by hematoxylin and eosin

namic disorders have not been detected.

The results of the morphological studies of the internal organs of animals are presented in Fig. 1.

While studying the histological preparations of the first group of animals (Fig. 1a) it was found that the microscopic lobular structure of the liver was preserved. At the periphery of the particles along the portal tracts there were individual hepatocytes with full-blown vacuolar degeneration and preserved nucleus. The parenchyma hepatocytes were normal, somewhere increased in size, their nuc-

lei had a clear contour with a distinct nucleolus. The central veins were plethoric. Sinusoidal capillaries were irregularly plethoric. The ducts were expanded. The wall of the bile duct was represented by a single layer cubic and the cylindrical epithelium. There were focal accumulations of mononuclear cells in the stroma of portal tracts and around large vessels in the perysinusoidal spaces (Fig. 1b).

The results of pathomorphological studies of the liver of the experimental animals indicate that changes in the internal organs are comparable with intact animals.

CONCLUSIONS

The sweet woodruff dry extract in the dose of 25 mg/kg on the model of the tetrachlormethane-induced acute toxic liver damage in rats has shown the hepatoprotective effect normalizing biochemical indicators of the animal blood and the liver homogenate to the level of intact animals. This extract reduces the intensity of lipid peroxidation and decreases toxic effects of tetrachlormethane providing the hepatoprotective effect.

By its hepatoprotective action the sweet woodruff extract is practically not inferior to the reference drug Silibor.

REFERENCES

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / Під ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
2. Коробейникова Е.Н. // Лаб. дело. – 1989. – №7. – С. 8-10.
3. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 189-190.
4. Лікарські рослини: Енциклопед. довідник / Відп. ред. А.М. Гродзінський. – К.: Голов. ред. УРЕ, 1990. – 544 с.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
6. Юрченко Н.С., Ільїна Т.В., Ковальова А.М. // Укр. біофармац. журн. – 2012. – №5-6 (22-23). – С. 104-107.
7. Юрченко Н.С., Ільїна Т.В., Ковальова А.М. // Укр. мед. альманах. Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. за міжнар. участю «Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації» (25-26 жовтня 2012 р.). – 2012. – Т. 15, №5 (додаток). – С. 292-294.
8. Ramachandran R., Kakar S. // J. Clin. Pathol. – 2009. – Vol. 62. – P. 481-492.
9. Yurchenko N.S., Il'ina T.V., Kovaleva A.M. // Chemistry of Natural Compounds. – 2013. – Vol. 49, №2. – P. 401-402. [Russian original №2. March-April, 2013, pp. 337-338].

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ТРАВИ МАРЕНКИ ЗАПАШНОЇ**Н.С.Юрченко, Т.В.Ільїна, А.М.Ковальова, А.О.Клименко*, В.М.Іваночко*****Національний фармацевтичний університет, Івано-Франківський національний медичний університет****Ключові слова: маренка запашна; гепатопротекторна активність; сухий екстракт*

*Маренка запашна *Asperula odorata* L. родини маренові *Rubiaceae* Juss. – неофіційна рослина, яка в народній медицині застосовується як седативний, сечогінний, жовчогінний засіб. Експериментально на моделі гострого токсичного ураження тетрахлорметаном печінки щурів встановлено гепатопротекторну активність сухого екстракту трави маренки запашної. Виявлено, що екстракт маренки запашної в дозі 25 мг/кг знижує інтенсивність процесу перекисного окиснення ліпідів у піддослідних тварин, доводить біохімічні показники крові та гомогенату печінки до рівня інтактних тварин, зменшуючи токсичну дію тетрахлорметану. При цьому активність АЛАТ та АсАТ в сироватці крові знижується в 2,2 та 2,1 рази відповідно; активність холінестерази зростає на 13%; рівень ТБК-реактивності у сироватці крові та тканині печінки знижується в 1,3 та 1,6 рази відповідно в порівнянні з контрольною групою тварин. Для підтвердження результатів проведено вивчення гістологічної будови печінки дослідних тварин. При вивченні гістологічної картини печінки у лікованих тварин досліджуваної групи дистрофічні зміни та явища деструкції структурної організації елементів органу, ознаки виражених розладів гемодинаміки виявлені не були. За ступенем гепатопротекторної дії екстракт маренки запашної практично не поступається препарату порівняння «Силибору».*

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ЯСМЕННОКА ДУШИСТОГО**Н.С.Юрченко, Т.В.Ильина, А.М.Ковалева, А.О.Клименко*, В.М.Иваночко*****Национальный фармацевтический университет, Ивано-Франковский национальный медицинский университет****Ключевые слова: ясменник душистый; гепатопротекторная активность; сухой экстракт*

*Ясменник душистый *Asperula odorata* L. семейства мареновые *Rubiaceae* Juss. – неофициальное растение, которое в народной медицине используется как седативное, мочегонное, желчегонное средство. Экспериментально на модели острого токсического поражения тетрахлорметаном печени крыс установлено гепатопротекторную активность сухого экстракта травы ясменника душистого. Виявлено, что экстракт ясменника душистого в дозе 25 мг/кг снижает интенсивность процесса перекисного окисления липидов у животных, доводит биохимические показатели крови и гомогената печени до уровня интактных животных, снижая токсическое действие тетрахлорметана. При этом активность АЛАТ и АсАТ в сыворотке крови снижается в 2,2 и 2,1 раза соответственно; активность холинэстеразы возрастает на 13%; уровень ТБК-реактивов в сыворотке крови и ткани печени снижается в 1,3 и 1,6 раза соответственно по сравнению с контрольной группой животных. Для подтверждения результатов проведено изучение гистологического строения печени исследуемых животных. При исследовании гистологической картины печени у леченых животных исследуемой группы дистрофические изменения и явления деструкции структурной организации элементов органа, признаков выраженных расстройств гемодинамики не были выявлены. По степени гепатопротекторного действия экстракт ясменника душистого практически не уступает препарату сравнения «Силибору».*

Address for correspondence:

53, Pushkinska str., Kharkiv, 61002, Ukraine.

Tel. (572) 67-92-08. E-mail: n-yurchenko88@ukr.net.

National University of Pharmacy

Received in 27.01.2014

UDC 303.52:615.322:615.1

CURRENT APPROACHES TO THE MULTI-VECTOR SEARCH OF PERSPECTIVE PLANT OBJECTS FOR NEW MEDICINES

O.F.Piminov, L.I.Shulga, T.S.Beztsenna

Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement of National University of Pharmacy

Key words: methodology; phytomedicines; development of the composition; medicinal plant raw material

The work is devoted to possible approaches concerning the search of promising plant objects for creating new medicines and their use by the example of herbal collections for dental practice. 110 prescriptions of folk and traditional medicine used for the treatment of inflammatory diseases of parodontium and the mucous membrane of the oral cavity have been chosen and analyzed. The belonging of herbal components of the collections studied to the families of Asteraceae (16.39%), Rosaceae (11.48%), Lamiceae (9.02%), and Apiaceae (6.56%) has been determined. The number of herbal compositions in prescriptions has been calculated and according to the results the dominance of the group with 4-6 ingredients has been revealed. Analyzing the plants in prescriptions according to the type of the raw material it has been found that in compositions of herbal collections the overground parts, such as herbs (30.15%) and leaves (17.65%), are dominant types of the raw material. In collections studied according to the rating of usage the most frequently used plants are garden sage, wild chamomile, oak, calendula, St. John's wort, sedge, stinging nettle, thyme, common yarrow, common origanum, wild rose. For the indicated list of medicinal plants stable combinations with other species of plants represented schematically have been grouped. The ways of conducting the research together with the data obtained concerning the search of promising plants that can be used for scientific evidence of the compositions of multicomponent medicines based on the medicinal plant raw material intended for drug therapy of a number of pathological conditions, particularly inflammatory stomatological diseases, have been outlined.

Centuries-long experience in application of phytotherapy and phytomedicines in different fields of medicine demonstrates the expediency of creation of new medicines based on the medicinal plant raw material (MPRM) [6, 7]. Herbal drugs also take a leading position in the complex treatment of inflammatory dental diseases. Plant-based medicines are represented by different dosage forms both as mono- and multicomponent medicines for local application and more rarely for internal use. A separate MPRM and herbal collections used to prepare aqueous and water-alcoholic extracts were included into dental practice a long time ago and into the treatment regimens of diseases of the oral cavity [1, 2].

Development of the composition of complex herbal medicines implies multi-vector approaches because it is necessary to take into consideration a number of factors: pathogenesis of diseases, the content of biologically active substan-

ces in medicinal plants, combination of components, etc. [4, 5, 8].

The aim of the research is to determine possible approaches to the search of a promising MPRM and its further application while creating herbal collections, particularly for dental practice. To achieve this goal it is necessary to consider the information sources concerning phytotherapy in dentistry, to choose collections of MPRM, to analyze the combinations of herbs selected by the number of ingredients, to distribute them according to the type of the raw material, to determine the most widespread medicinal plants and their combinations with other plants in the composition of the collections studied.

Materials and Methods

As the objects of the research the collections of medicinal plants, as well as the initial plant raw material of their composition, which folk and traditional medicine offer for the treatment of inflam-

matory diseases of parodontium (IDP) and the mucous membrane of the oral cavity (MMOC) were chosen. The data of information sources (encyclopedias, reference books, internet resources) were the subject of the analysis [1-3, 9-11]. During the research we were guided by the methods of modern information retrieval, the systemic and comparative analysis and the generalization method.

Results and Discussion

Having considered the information sources selected we have separated 110 herbal collections that are used for drug therapy of IDP and MMOC. It has been determined that 122 medicinal plants belonging to 48 different families are found in these prescriptions. It has been found that the most widespread families of the components of the phytocompositions studied are *Asteraceae* consisting of 20 species of plants (16.39%), *Rosaceae* with 14 representatives (11.48%), *Lamiceae* – 11 (9.02%), *Apiaceae* – 8 (6.56%). Three families such as *Ericaceae*, *Fabaceae*, *Polygonaceae* were represented

Table 1

Distribution of herbal collections used in dental practice by to the number of components

The number of components	The number of collections	The share from the total number of collections,%
2	19	17.27
3	22	20.00
4	29	26.36
5	15	13.64
6	15	13.64
7	5	4.54
8	2	1.82
9	1	0.91
10	2	1.82
Total	110	100.00

by equally a smaller number of plants (6 types in each, representing 4.92%).

The collections of herbs selected differed significantly by the number of ingredients. The collections studied were distributed by the number of components given in Table 1.

According to Table 1 it has been noted that more than a quarter of the total number of the collections analyzed consisted of four components. The prescriptions that contained 2, 3, 5 and 6 plants accounted for a smaller proportion (13.64-20.00%). The smallest proportion (up to 5%) included collections containing more than 6 ingredients.

The herbal compositions selected were divided according to the type of the raw material represented in Table 2.

Besides pharmacopoeial species of MPRM (flowers, herbs, leaves, branches, fruits, seeds, roots, rhizomes, rhizomes and roots, cones, etc.), it has been noted the presence of other species of the plant raw material (petals, fruit peel, branches with leaves, etc.) in this dosage form. Due to the fact that the sources of folk medicine were also analyzed and in some plants several types of the raw material were used, the total number of plants and the raw material varied (for example, leaves, flowers, roots were typical for stinging nettle in

Table 2

The plant raw material in the composition of collections for the treatment of diseases of the oral cavity

The type of the plant raw material	Use	Share,%
Buds	3	2.21
Flowers	17	12.50
Bark	4	2.94
Rhizome	4	2.94
Roots	17	12.50
Leaves	24	17.65
Fruits	12	8.82
Herb	41	30.15
Other (cones, inflorescences, roots with rhizomes, gallnuts, husk, fruit peel, pine needles, seeds, thallus, petals, branches with leaves)	14	10.29
Total	136	100.00

prescriptions). The group "Others" included both pharmacopoeial types of MPRM and nonpharmacopoeial plants occurring singly; on the whole it was 10.29%.

As shown in Table 2, in the prescriptions herbs were used most frequently (30.15%), leaves were used almost twice less (17.65%). Underground parts were used much less frequently than overground parts: roots – 12.50%, rhizomes – 2.94%, roots and rhizomes – 1.47%.

The next stage of the research was to determine the most commonly used MPRM-components of the collections and their combinations with other herbs in the prescription. There were 122 MPRM-components analyzed with determination of the frequency of occurrence, and only 11 medicinal plants were selected for the consideration. They can be seen in Fig. 1 together with the percentage of frequency of usage. The objects that are mentioned rarely or do not have the repeatability in combinations are not shown in Fig. 1.

The most frequently used plants were conditionally divided into 3 groups. The first group (in more than 15% of collections) comprised oak, calendula, wild chamomile, garden sage; the second group (the proportion was in the range of 10-15%) included St. John's wort, sedge, thyme, stinging nettle; the third group (less than 10%) was composed of origanum, yarrow, wild rose.

Since it has been found that collections more commonly consist of 4-6 ingredients, we have selected 11 medicinal plants that are the most frequently used. It is rational for them to determine stable combinations with other plants and take into consideration the theoretical substantiation of the components of the collection while developing its composition.

The combination of medicinal plants of conditional groups 1-3 with other species indicated in the prescriptions studied is represented in Fig. 2-4.

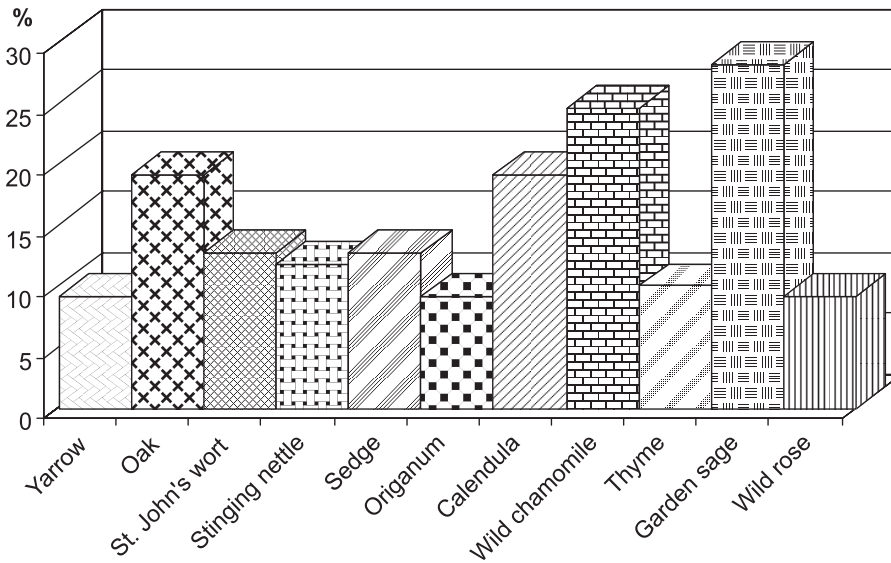


Fig. 1. The rating of the most frequently used MPRM in the collections for the treatment of IDP and MMOC

According to the results shown in Fig. 2, it was found that garden sage was most frequently combined in collections with calendula (9.09%), oak (7.27%), and with St. John's wort, wild chamomile (5.45% each). Prescriptions of garden sage with the raw material of sedge (4.55%), yarrow, stinging nettle, thyme (3.64% each) were less commonly used.

Combinations of wild chamomile with calendula were identified in 10.00% of the collections,

it was combined with garden sage and oak almost twice more seldom (5.45% each). It has been determined that the raw material of wild chamomile can also be combined with southern sumac, woundwort, licorice, plantain, bur-marigold, bitterling.

Similar combinations were also observed for oak. The raw material of the plant was most frequently mentioned with garden sage, more rarely with thyme and wild chamomile (4.55% each), St. John's

wort and sumac (3.64% each), with the raw material of walnut, yarrow, licorice, linden, origanum (2.73% each).

For calendula, besides the above mentioned combination with wild chamomile and garden sage, there were combinations with yarrow, St. John's wort, bur-marigold and others.

Analyzing the schemes of Fig. 3 it was noted that medicinal plants of the second group were often used in compositions with the objects

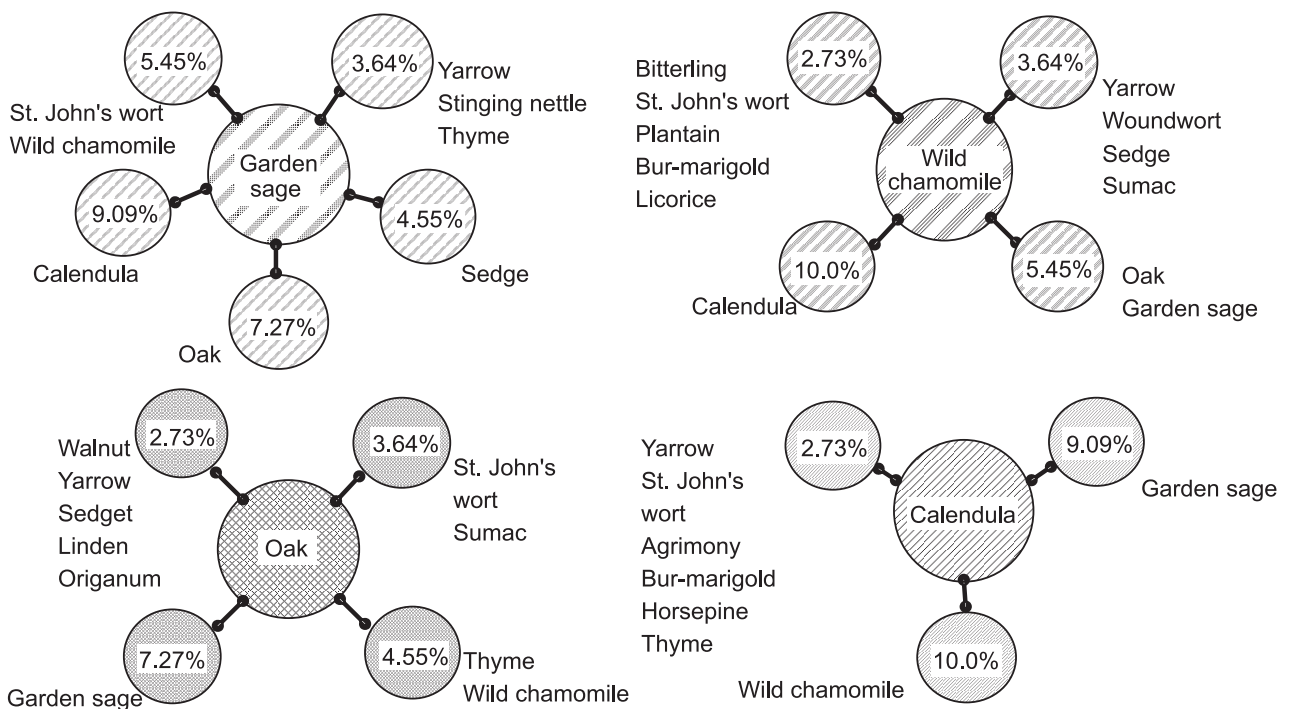


Fig. 2. The combinations of medicinal plants from group 1 in collections

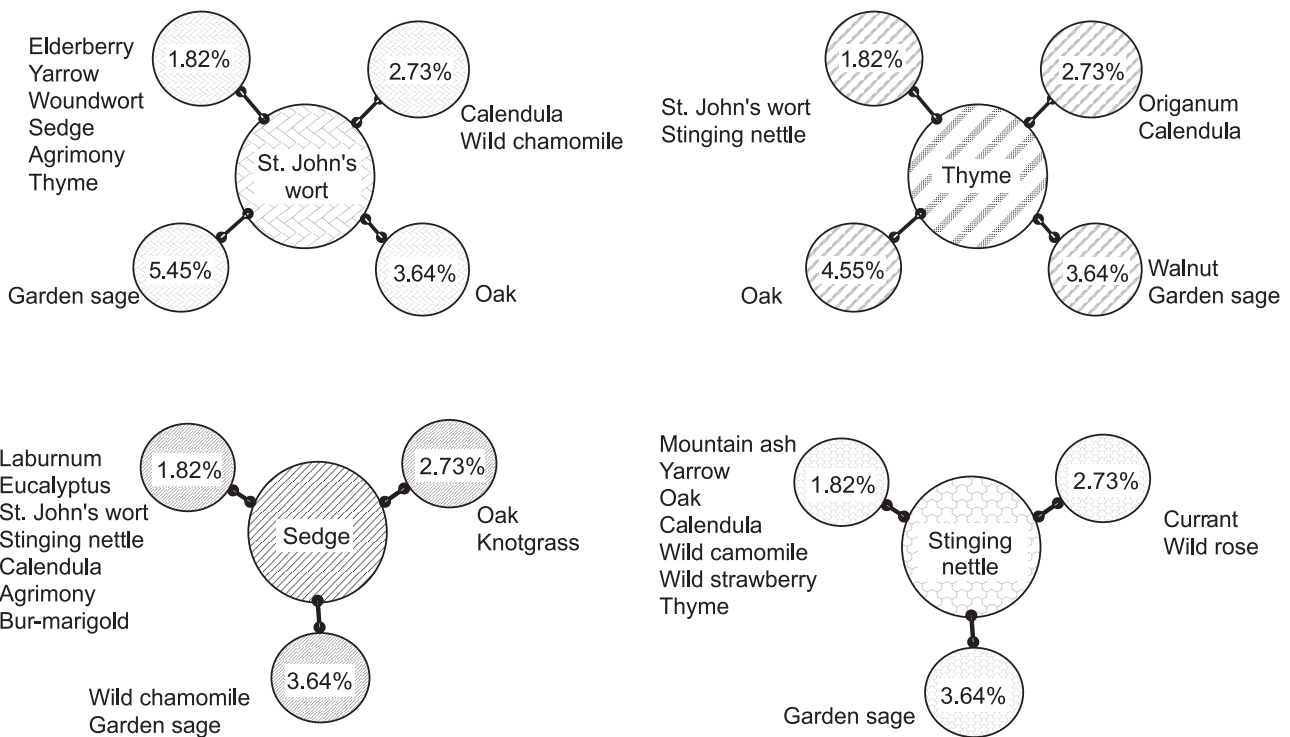


Fig. 3. The combinations of medicinal plants from group 2 in collections

of the first group. For instance, St. John's wort was more frequently combined with garden sage (5.45%) and oak (3.64%), more rarely with calendula, wild chamomile (2.73% each). The least frequent (1.82%) was the combination of the herb with elderberry, yarrow, sedge and others.

Wide-spread combinations for thyme were those with oak (4.55%), garden sage and walnut (3.64%

each), more rarely with origanum, calendula (2.73%) and St. John's wort, stinging nettle (1.82% each).

For sedge the most frequently used combinations were those with garden sage and wild chamomile (3.64%), with dog-bean, St. John's wort, calendula, stinging nettle and others (1.82% each).

Stinging nettle in 3.64% of prescriptions was combined with garden sage and only in 1.82% of pre-

scriptions there were combinations with oak, yarrow, wild chamomile, calendula, etc.

According to Fig. 4, it was determined that common origanum was most frequently combined with althaea, balm (3.64% each). The most wide-spread (3.64%) for yarrow was its use with oak, wild chamomile and garden sage. Wild rose in 2.73% was combined with rowan, stinging nettle, black currant.

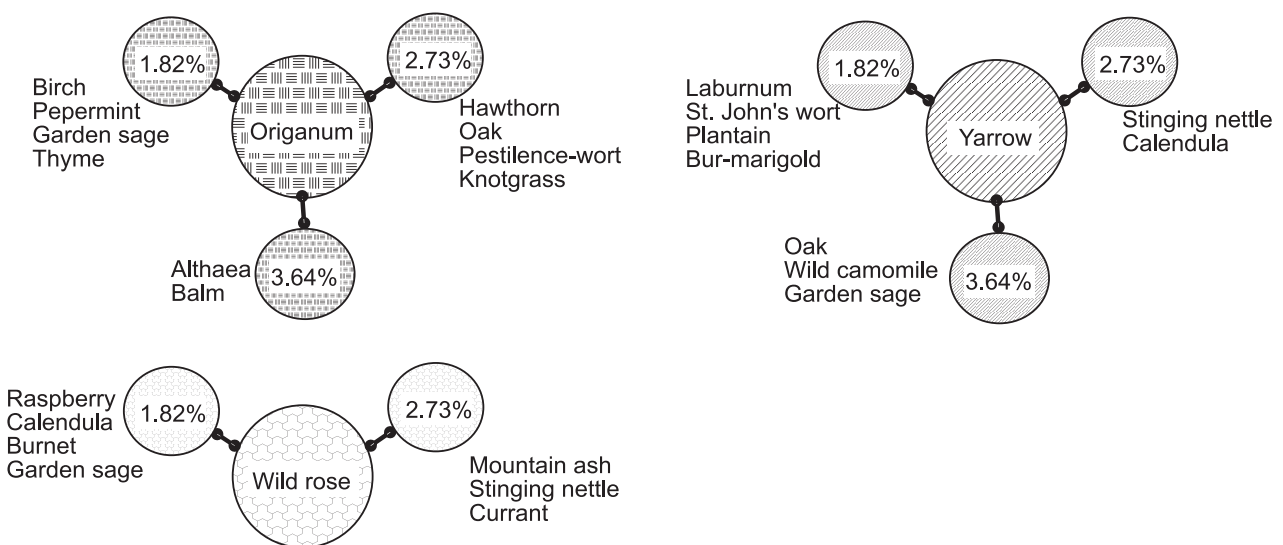


Fig. 4. The combinations of medicinal plants from group 3 in collections

CONCLUSIONS

1. 110 herbal collections of folk and traditional medicine have been analyzed. It has been determined that the prescriptions containing plants of *Asteraceae* and *Rosaceae* families are recommended for the treatment of dental diseases; they consist of 4-6 ingredients, but the dominant types of the raw material are the overground parts

such as herbs (30.15%) and leaves (17.65%).

2. It has been found in the composition of collections the most frequently used plants are garden sage (28.18%), wild chamomile (24.55%), oak (19.09%), calendula (19.09%), St. John's wort (12.73%), sedge (12.73%), stinging nettle (11.82%), thyme (10.00%), common yarrow (9.09%), common ori-

ganum (9.09%), wild rose (9.09%), for which stable combinations of plant components are represented in a collection with them.

3. The approaches to the search of promising plants that can be used for scientific evidence of the composition of phytomedicines, among which there are collections for dental practice, have been outlined.

REFERENCES

1. Грушина Н.С. Воспалительные заболевания: лечение народными средствами. – Ростов н/Д. : Феникс, 2007. – 416 с.
2. Данилевский Н.Ф., Зинченко Т.Д., Кодола Н.А. Фитотерапия в стоматологии. – К.: Здоров'я, 1984. – 176 с.
3. Енциклопедія народної медицини (описи захворювань, рецепти) / Укл. і відп. ред. О. Михайлевський. – Бережани: ПП Михайлевський, 2008. – 1284 с.
4. Шульга Л.І. // Запорозький мед. журн. – 2013. – №2 (77). – С. 104-108.
5. Шульга Л.І., Пімінов О.Ф., Ролік С.М. // Укр. вісник психоневрол. – 2009. – Т. 17, №2. – С. 109-110.
6. Ameh Sunday J., Obodozie Obiageli O., Inyang Uford S. et al. // J. of Med. Plants Res. – 2010. – Vol. 4 (2). – P. 72-81.
7. Panda S.K., Rout S.D., Mishra N., Panda T. // J. of Pharmacognosy and Phytotherapy. – 2011. – Vol. 3 (7). – P. 101-113.
8. Shulga L.I., Biryukova S.V., Piminov O.F. // Ann. of Mechnikov Institute [Електр. ресурс]. – 2011. – №1. – P. 30-33.
9. <http://travolechenie.com/>
10. http://www.natadent.ru/info/info_59.html
11. http://medicalplant.ru/16_1.shtml

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО МУЛЬТИВЕКТОРНОГО ПОШУКУ ПЕРСПЕКТИВНИХ РОСЛИННИХ ОБ'ЄКТІВ ДЛЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

О.Ф.Пімінов, Л.І.Шульга, Т.С.Безценна

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

Ключові слова: методологія; фітопрепарати; розробка складу; лікарська рослинна сировина

Представлена робота присвячена відображенню можливих підходів до пошуку перспективних рослинних об'єктів для створення нових лікарських засобів рослинного походження та їх реалізації на прикладі зборів для стоматологічної практики. Із джерел народної та офіційної медицини було відібрано і проаналізовано 110 прописів, які використовуються при лікуванні запальних захворювань пародонту і слизової оболонки порожнини рота. Встановлено належність рослинних компонентів зборів, що досліджувалися, до родин Айстрові (16,39%), Розові (11,48%), Ясноткові (9,02%), Селерові (6,56%). Розраховано число рослинних складових у прописах, за результатами підрахунків виявлено домінування групи з кількістю інгредієнтів 4-6. При розгляді рослин у композиціях за видом сировини відзначено, що у складі зборів частіше прописані надземні частини (трави – 30,15%, листя – 17,65%). У досліджуваних зборах за рейтингом вживаності визначено 11 найбільш поширених інгредієнтів: шавлія лікарська, ромашка лікарська, дуб звичайний, нагідки лікарські, звіробій звичайний, лепеха звичайна, кропива дводомна, чебрець звичайний, деревій звичайний, материнка звичайна, шипшина звичайна. Для означеного переліку лікарських рослин згруповані сталі поєднання з іншими рослинними компонентами в межах одного збору, які представлені схематично. Наведені шляхи проведення досліджень разом з одержаними даними щодо пошуку перспективних рослин можуть бути використані для наукового обґрунтування складів багатоконпонентних лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини, призначених для фармакотерапії ряду патологічних станів, зокрема запальних стоматологічних хвороб.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МУЛЬТИВЕКТОРНОМУ ПОИСКУ ПЕРСПЕКТИВНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ОБЪЕКТОВ
ДЛЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ****А.Ф.Пиминов, Л.И.Шульга, Т.С.Безценная****Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета***Ключевые слова: методология; фитопрепараты; разработка состава; лекарственное растительное сырье*

Представленная работа посвящена отображению возможных подходов к поиску перспективных растительных объектов для создания новых лекарственных средств растительного происхождения и их реализации на примере сборов для стоматологической практики. Из источников народной и официальной медицины отобраны и проанализированы 110 прописей, используемых в лечении воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта. Установлена принадлежность растительных компонентов исследуемых сборов к семействам Астровые (16,39%), Розовые (11,48%), Яснотковые (9,02%), Сельдерейные (6,56%). Рассчитано число растительных составляющих в прописях и по результатам подсчетов выявлено преобладание группы с количеством ингредиентов 4-6. При рассмотрении растений в композициях относительно вида сырья отмечено, что в составе сборов чаще прописаны надземные части (трава – 30,15%, листья – 17,65%). В исследуемых сборах по рейтингу применяемости определены 11 наиболее распространенных ингредиентов: шалфей лекарственный, ромашка лекарственная, дуб обыкновенный, календула лекарственная, зверобой продырявленный, аир обыкновенный, крапива двудомная, тимьян обыкновенный, тысячелистник обыкновенный, душица обыкновенная, шиповник. Для установленного перечня лекарственных растений сгруппированы постоянные сочетания с другими растительными компонентами в пределах одного сбора, которые представлены схематично. Указанные пути проведения исследований совместно с полученными данными по поиску перспективных растений могут быть использованы для научного обоснования составов многокомпонентных лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья, предназначенных для фармакотерапии ряда патологических состояний, в частности воспалительных стоматологических болезней.

Address for correspondence:

17, Vosstaniya square, Kharkov, 61001, Ukraine.

Tel. (57) 732-27-98. E-mail: Ipksf@ukr.net.

Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement
of National University of Pharmacy

Received in 20.06.2014

ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

THE EFFECT OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKER VALSARTAN ON THE LEVEL OF CIRCULATING ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS IN DIABETIC PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE/ O.O.Kremzer 4
Вплив блокатора рецепторів ангіотензину II валсартану на рівень циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу / О.О.Кремзер
Влияние блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана на уровень циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / А.А.Кремзер

PERENOSIMIST' RІZNIKH VARIANTІV FARMAKOTERAPIЇ ALISKIRENOM І NEBIVOLOLOM У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ / О.С.Нальотова..... 11
Tolerability of different pharmacotherapeutic methods with aliskiren and nebivolol in hypertensive patients / O.S.Nalyotova
Переносимость различных вариантов фармакотерапии алискиреном и небивололом у больных гипертонической болезнью / О.С.Налётова

OUTCOMES OF TUBERCULOSIS TREATMENT DEPENDING ON CYP2C19 GENOTYPE / P.V.Antonenko, V.I.Kresyun..... 17
Наслідки лікування туберкульозу легень залежно від генотипу CYP2C19 / П.В.Антоненко, В.Й.Кресюн
Исход лечения туберкулеза легких в зависимости от генотипа CYP2C19 / П.В.Антоненко, В.И.Кресюн

ВПЛИВ ІВАБРАДИНУ НА ПОКАЗНИКИ ЛЕЙКОГРАМИ ТА ЛЕЙКОЦИТАРНИХ ІНДЕКСІВ У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ: РЕЗУЛЬТАТИ ДВОРІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ / С.В.Федоров 22
The influence of ivabradine on the leukogram and leukocyte indexes in patients with heart failure: the results of 2 years observation / S.V.Fedorov
Влияние ивабрадина на показатели лейкограммы и лейкоцитарных индексов у больных с сердечной недостаточностью: результаты двухгодичного наблюдения / С.В.Федоров

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

ПОРІВНЯННЯ КУРСОВИХ ДОЗ ПРОТИГЛАУКОМНИХ ПРЕПАРАТІВ У DDD /НА РІК/ НА 1 ХВОРОГО ТА ЇХ ВАРТОСТІ ДЛЯ ВИБОРУ ЕФЕКТИВНОГО ТА ЕКОНОМІЧНО ДОСТУПНОГО ЛІКУВАННЯ / О.В.Макаренко, О.В.Кривов'яз, С.О.Кривов'яз..... 25
Comparison of the antiglaucoma drugs course doses in DDD per year per a patient and their cost for choosing the effective and affordable treatment / O.V.Makarenko, O.V.Kryvoviaz, S.O.Kryvoviaz
Сравнение курсовых доз противоглаукомных препаратов в DDD /в год/ на 1 больного и их стоимости для выбора эффективного и экономически доступного лечения / О.В.Макаренко, Е.В.Кривовяз, С.А.Кривовяз

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

THE EFFECT OF DIACAMPH HYDROCHLORIDE ON THE CORTISOL CONTENT IN THE BLOOD OF RATS WITH DIABETES MELLITUS MODELLED AGAINST THE IMMOBILIZATION STRESS BACKGROUND / R.D.Zakrutnyi, S.Yu.Shtrygol', S.I.Merzlikin 32
Вплив діакамфу гідрохлориду на вміст кортизолу в крові щурів із моделлю цукрового діабету на тлі іммобілізаційного стресу / Р.Д.Закрутний, С.Ю.Штриголь, С.І.Мерзлікін
Влияние диакамфа гидрхлорида на содержание кортизола в крови крыс с моделью сахарного диабета на фоне иммобилизационного стресса / Р.Д.Закрутный, С.Ю.Штрыголь, С.И.Мерзликин

ПОШУК РЕЧОВИН ІЗ КАРДІОПРОТЕКТИВНОЮ АКТИВНІСТЮ В РЯДУ ПОХІДНИХ ГАЛОГЕНІДІВ 1-АЛКІЛ- ТА КАРБОКСІАЛКІЛ-4-ІЛІДЕНАМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛІО / І.Ф.Беленічев, Л.І.Кучеренко, Ю.А.Волчик, О.О.Нагорна, І.А.Мазур, Н.В.Парнюк, М.О.Авраменко, О.О.Портна..... 35
Search of substances with the cardioprotective activity in the series of derivatives of halogenides 1-alkyl- and carboxyalkyl-4-ylideneamino-1,2,4-triazole / I.F.Belenichev, L.I.Kucherenko, Yu.A.Volchik, O.O.Nagorna, I.A.Mazur, N.V.Parnyuk, M.O.Avramenko, O.O.Portna
Поиск веществ с кардиопротективной активностью в ряду производных галогенидов 1-алкил- и карбоксиалкил-4-илиденамино-1,2,4-триазолия / И.Ф.Беленичев, Л.И.Кучеренко, Ю.А.Волчик, Е.А.Нагорная, И.А.Мазур, Н.В.Парнюк, Н.А.Авраменко, Е.А.Портная

ВИВЧЕННЯ ПРОТИВІВРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ БІОФІТОН® «ЗДОРОВИЙ ШЛУНОК» НА МОДЕЛІ ГОСТРОЇ СПИРТО-ПРЕДНІЗОЛОНОВОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКА У ЩУРІВ / О.А.Колісник, О.Г.Чистяков, С.М.Дроговоз, А.Ю.Позднякова 42
The study of the antiulcer activity of Biofiton® "Healthy stomach" on acute alcohol-prednisolone stomach ulcer in rats / O.A.Kolisnyk, O.G.Chistyakov, S.M.Drogovoz, A.Yu.Pozdniakova
Изучение противоязвенной активности фитокомпозиции Биофитон® «Здоровый желудок» на модели острой спирто-преднизолоновой язвы желудка у крыс / О.А.Колесник, А.Г.Чистяков, С.М.Дроговоз, А.Ю.Позднякова

МЕТОДОЛОГІЯ СТВОРЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРИЮВАНЬ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ / В.І.Гриценко	47
Methodology of creating rectal drugs for the treatment of prostate diseases / V.I.Grytsenko Методология создания ректальных лекарственных средств для лечения заболеваний предстательной железы / В.И.Гриценко	
ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ ПРОСТЕКС®, СУПОЗИТОРІЇ РЕКТАЛЬНІ ВИРОБНИЦТВА ПрАТ «БІОФАРМА», НА ПЕРЕБІГ СКИПИДАРНОГО ПРОСТАТИТУ У ЩУРІВ / О.М.Шаповал, С.Ю.Штриголь, В.Л.Карбовський, І.А.Шевчук, О.В.Куркіна, Т.Є.Маковська	52
The study of the influence of Prosteks® drug, rectal suppositories, produced by "Biopharma", PJSC on the turpentine prostatitis in rats / O.M.Shapoval, S.Yu.Shtrygol, V.L.Karbovskiy, I.A.Shevchuk, O.V.Kurkina, T.Ye.Makovska Изучение влияния препарата Простекс®, суппозитории ректальные производства ЧАО «Биофарма», на течение скипидарного простатита у крыс / О.Н.Шаповал, С.Ю.Штрыголь, В.Л.Карбовский, И.А.Шевчук, О.В.Куркина, Т.Е.Маковская	
RESEARCH OF THE HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF SWEET WOODRUFF DRY EXTRACT / N.S.Iurchenko, T.V.Ilyina, A.M.Kovalyova, A.O.Klymenko, V.M.Ivanochko.....	57
Дослідження гепатопротекторної активності сухого екстракту трави маренки запашної / Н.С.Юрченко, Т.В.Ільїна, А.М.Ковальова, А.О.Клименко, В.М.Іваночко Исследование гепатопротекторной активности сухого экстракта травы ясменника душистого / Н.С.Юрченко, Т.В.Ильина, А.М.Ковалева, А.О.Клименко, В.М.Иваночко	
CURRENT APPROACHES TO THE MULTI-VECTOR SEARCH OF PERSPECTIVE PLANT OBJECTS FOR NEW MEDICINES / O.F.Piminov, L.I.Shulga, T.S.Beztsenna.....	61
Сучасні підходи до мультивекторного пошуку перспективних рослинних об'єктів для нових лікарських засобів / О.Ф.Пімінов, Л.І.Шульга, Т.С.Безценна Современные подходы к мультивекторному поиску перспективных растительных объектов для новых лекарственных средств / А.Ф.Пиминов, Л.И.Шульга, Т.С.Безценная	

Літературні редактори О.Ю.Гурко
А.Л.Краснікова
Комп'ютерна верстка О.М.Білінська

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

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

Підписано до друку 12.09.2014 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Умовн. друк. арк. 7,91. Обліков.-вид. арк. 9,15
Тираж 100 прим.