

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

Рік заснування – 1997

КЛІНІЧНА
ФАРМАЦІЯ



CLINICAL
PHARMACY



КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦІЯ

2015 – том 19, №4

Харків
НФаУ

Редакційна колегія:

О.Г.Башура, Н.В.Бездітко, Н.П.Безугла, В.С.Бондар, М.Я.Головенко, І.С.Гриценко, Ю.І.Губський, Г.В.Дзяк, С.М.Дроговоз, А.Б.Зборовський (Россия), А.Б.Зіменковський, І.А.Зупанець (**головний редактор**), В.М.Коваленко, А.А.Котвіцька, О.М.Котенко, В.Й.Кресюн, Л.М.Малоштан, В.Ф.Москаленко, Е.Л.Насонов (Россия), І.А.Отрішко (*відповідальний секретар*), 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.Дєдх, З.Д.Димитрова (Болгарія), А.Є.Дубенко, Т.Г.Калинюк, М.О.Ляпунов, В.І.Мамчур, 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.І.Яблчанський, О.О.Яковлева

У черговому номері журналу представлені оригінальні статті з питань імплементації протоколів провізора (фармацевта) у післядипломну освіту спеціалістів фармації. Висвітлені гендерні особливості антитромбоцитарної терапії при ішемічній хворобі серця. Надано інформацію щодо клінічної ефективності тромболітичної терапії у хворих з гострим тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок. Представлені результати клініко-економічного аналізу споживання лікарських препаратів хворими на гострі лейкози у спеціалізованих закладах охорони здоров'я України. Наведені матеріали з доклінічного вивчення нових лікарських препаратів та біологічно активних речовин.

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

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол №3 від 30.11.2015 р.)

Журнал "Клінічна фармація" включений до затвердженого МОН України переліку наукових фахових видань України для опублікування результатів дисертаційних робіт з фармацевтичних та медичних наук (Наказом Міністерства освіти і науки України №793 від 04.07.2014 р. поновлений в Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук)

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



УДК 615.1:378:37.091.33-027.22

НАЛЕЖНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ПРАКТИКА: ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ ПРОТОКОЛІВ ПРОВІЗОРА / ФАРМАЦЕВТА У ПІСЛЯДИПЛОМНУ ОСВІТУ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ

І.А.Зупанець, О.Ф.Пімінов*, Г.В.Зайченко*, Н.В.Бездітко, О.М.Ліщишина, О.О.Шилкіна****

Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету*
Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України**

Ключові слова: стандартизація медичної допомоги; протоколи провізора; фармацевтична допомога; післядипломна фармацевтична освіта

GOOD PHARMACY PRACTICE: IMPLEMENTATION OF PHARMACEUTIST/PHARMACIST PROTOCOLS IN THE POSTGRADUATE EDUCATION OF PHARMACY SPECIALISTS

I.A.Zupanets, O.F.Piminov*, G.V.Zaychenko*, N.V.Bezditko, O.M.Lischishina, O.O.Shilkina****

National University of Pharmacy, Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement at the National University of Pharmacy, State Expert Centre of the Ministry of Public Health of Ukraine***

Key words: standardization of medical care; pharmacist/pharmacist protocols; pharmaceutical care; pharmaceutical postgraduate education

The article deals with the current state of implementation of pharmacist/pharmacist protocols in practical activities of pharmacy specialists as an important component of good pharmacy practice in Ukraine. The authors summarize the experience of short cycles of thematic improvement in the form of workshops and seminars as a promising form of continuing professional education, most adapted to modern conditions of existence of the pharmaceutical sector in the health care industry. The successful combination of initiatives of governmental regulatory bodies, in particular the Ministry of Public Health, with the latest educational technologies and participation of leading practitioners, teachers can be the real method for improving the quality of pharmaceutical care.

Професія провізора/фармацевта в сучасному світі розвивається значними темпами, і нові аспекти його професійної діяльності стають нагальною вимогою не лише пацієнтів та лікарів, а й міжнародних та національних органів і установ сектора охорони здоров'я [3, 19]. На теперішній час у більшості країн світу, в тому числі в Україні, головним акцентом професійної діяльності провізора в аптеці стає Належна аптечна практика (НАП) [5, 10, 13, 17]. Вона чітко спрямована на

підвищення рівня здоров'я кожного окремого пацієнта та нації в цілому, а працівник аптеки повинен не тільки «не нашкодити», але й сприяти отриманню оптимальних результатів медикаментозного лікування [5, 7, 12, 15]. В різних країнах фармацевтична практика надзвичайно відрізняється [6, 14, 20]. Щоб нівелювати цю різницю та гармонізувати міжнародний рівень фармацевтичної допомоги ВООЗ/МФФ, створюють Стандарт якості аптечних послуг НАП [4, 5, 16]. Відповідно до

стратегії ВООЗ/МФФ в Україні також впроваджуються стандарти НАП, які на теперішній час імплементовані у вигляді протоколів провізора (фармацевта) (далі – Протоколи) [4, 9]. Затверджені наказами МОЗ України Протоколи є невідомою складовою комплексу медико-технічної документації системи стандартизації медичної допомоги в Україні. Але розробка Протоколів – це лише перший крок щодо стандартизації фармацевтичної допомоги на рівні аптечного закладу. Наступним важливим кроком цього процесу є впровадження Протоколів у щоденну практичну діяльність працівників аптечних закладів [1, 11]. За даними моніторингу [2], проведеного в 2014 р., Протоколи поки недостатньо широко застосовуються на практиці при відпуску відвідувачам аптечних закладів безрецептур-

І.А.Зупанець – доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

О.Ф.Пімінов – доктор фарм. наук, професор, директор Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

О.М.Ліщишина – канд. мед. наук, директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (м. Київ)

них препаратів. На момент проведення опитування лише 72% спеціалістів знали про існування Протоколів, 56% мали їх у друкованому вигляді і тільки 46,5% керувалися ними в роботі. Таким чином, пошук дієвих шляхів впровадження Протоколів у практичну діяльність працівників аптечних закладів є актуальним завданням для навчальних закладів безперервної фармацевтичної освіти [8, 18, 21]. Одним з видів освітньої діяльності можуть бути короткотривалі цикли підвищення кваліфікації працівників аптечних закладів шляхом проведення науково-практичних семінарів за тематикою Протоколів.

Мета роботи – узагальнення досвіду впровадження протоколів провізора/фармацевта шляхом проведення науково-практичних семінарів для формування компетенцій з фармацевтичної опіки та підвищення якості фармацевтичної допомоги спеціалістами практичної фармації.

Для досягнення зазначеної мети під час роботи вирішувалися наступні завдання:

1. Визначити характерні особливості короткотривалої форми підвищення кваліфікації провізорів (науково-практичних семінарів) як одного з можливих шляхів впровадження Протоколів у практичну діяльність працівників аптечних закладів.

2. Опрацювати тематику Протоколів, які на час проведення науково-практичного семінару мають найбільшу актуальність для впровадження в щоденну практику (з урахуванням сезонної захворюваності, регіональних особливостей тощо).

3. Обрати сучасні методичні та педагогічні підходи для ефективного засвоєння матеріалу науково-практичних семінарів за тематикою Протоколів.

4. Розробити анкету зворотного зв'язку між провізорами-учасниками семінару і лекторами для оцінки ефективності нау-

ково-практичних семінарів як форми впровадження Протоколів у практичну діяльність працівників аптечних закладів.

5. За результатами анкетування вдосконалити форми післядипломної освіти, направлені на підвищення професійних компетенцій, зокрема тих, що пов'язані з наданням фармацевтичної допомоги згідно з Протоколами.

Матеріали та методи

Проведено узагальнення та аналіз досвіду проведення науково-практичних семінарів для працівників аптечних закладів за матеріалами Протоколів у десяти регіонах України в 2015 р. Загальна кількість учасників семінарів складала 1768 осіб, вік – від 23 до 64 років, стаж роботи в аптеці – від 1 до 38 років. Опитування учасників семінару за спеціально розробленою анкетною формою проведено серед 654 спеціалістів практичної фармації. Використані аналітичний, логічний та статистичний методи; метод узагальнення.

Результати та їх обговорення

Згідно з методичними рекомендаціями МОЗ України [1] впровадження затверджених Протоколів може здійснюватися шляхом використання їх в якості:

1) нормативно-інформаційних матеріалів:

а) розроблених і затверджених внутрішніх документів аптечного закладу – робочих інструкцій (стандартних операційних процедур) для провізорів, клінічних провізорів та фармацевтів щодо стандартів обслуговування відвідувачів та порядку роздрібною реалізації безрецептурних лікарських засобів (ЛЗ);

б) індикатора якості роботи «першостольника» під періодичним контролем методами внутрішнього аудиту, «таємного покупця», опитування кінцевих споживачів тощо;

в) часу для внутрішнього контролю за роботою персоналу такими методами як тестування, опитування, атестації, курси на кращого фахівця тощо;

2) інформаційно-просвітницького матеріалу для відвідувачів аптечного закладу щодо раціональної фармакотерапії та відповідального самолікування;

3) інформаційного посібника для провізорів, клінічних провізорів та фармацевтів при відпуску безрецептурних ЛЗ;

4) обов'язкового навчального матеріалу для стажерів та новоприйнятих працівників аптечних закладів у межах здійснення адаптаційних заходів.

На нашу думку до наведених вище шляхів впровадження Протоколів доцільно додати ще один, а саме – використання Протоколів в якості навчального матеріалу для проведення короткотривалого підвищення кваліфікації працівників аптечних закладів у формі науково-практичних семінарів. Такий шлях впровадження Протоколів має певні переваги перед іншими, а саме:

- надає можливість підняти рівень обізнаності провізорів щодо змісту Протоколів протягом дуже короткого часу (один робочий день – 6 год);
- проведення семінарів протягом одного дня дозволяє залучати провідних лекторів (відповідно до тематики семінарів);
- найвищий рівень лекторської майстерності суттєво підвищує мотивацію до участі в семінарах та сприяє ефективному засвоєнню матеріалу;
- в залежності від нагальних потреб (пори року, регіональних особливостей захворюваності тощо) можна обирати з Протоколів найбільш актуальні для певного часу та певної аудиторії теми. Це, в свою чергу, сприяє мотивації до навчання;

Таблиця

Анкета оцінки ефективності впровадження Протоколів провізора/фармацевта учасниками короткотривалих циклів підвищення кваліфікації працівників аптечних закладів у формі науково-практичного семінару

Питання, №	Питання	Варіанти відповіді	Відповідь «так» (%)
1	Чи знаєте Ви про існування протоколів провізора/фармацевта?	так ні	100%
2	Чи наявні Протоколи в аптечному закладі:	так ні	97%
2.1	в друкованому вигляді	так ні	37%
2.2	в електронному вигляді	так ні	60%
3	Чи наявні препарати з Протоколів в аптечному закладі?	так ні	91%
4	Чи керуєтеся Ви Протоколами в роботі?	так ні	64%
5	Чи потрібні науково-практичні семінари для працівників аптечних закладів за тематикою Протоколів?	так ні важко відповісти	88%
6	Чи є в прослуханих лекціях новий для Вас матеріал?	так ні важко відповісти	91%
7	Чи задоволені Ви формою проведення семінару?	так ні важко відповісти	98%
8	Чи є у Вас бажання відвідати семінар наступного разу?	так ні важко відповісти	98%
9	Чи підвищилась Ваша обізнаність щодо інформаційного матеріалу Протоколів?	так ні важко відповісти	99%
10	Чи будете Ви після участі в семінарі частіше здійснювати консультації відвідувачів аптеки відповідно до Протоколів?	так ні важко відповісти	82%
11.1	Ваша загальна оцінка семінару	відмінно	82%
11.2		добре	18%
11.3		задовільно	–

- підвищення рівня обізнаності щодо матеріалів Протоколів можливе одночасно для достатньо великої кількості працівників аптечних закладів (200-250 осіб);
- з урахуванням оновлення номенклатури лікарських препаратів на фармацевтичному ринку та рівня наукових знань щодо їх клінічних особливостей дозволяє од-

ночасно впроваджувати матеріали Протоколів та поновлювати їх інформаційний зміст;

- поєднання процесу практичного впровадження Протоколів та підвищення професійної кваліфікації з отриманням сертифікату, що надає певну кількість балів, які зараховуються при отриманні/підтвердженні категорії;

- наявність безпосереднього зворотного зв'язку між спеціалістами-слухачами та лекторами дозволяє миттєво корегувати зміст та форму подання інформаційного матеріалу, а пізніше – вносити зміни до Протоколів;
- забезпечує безпосередній контроль за ефективністю впровадження інформаційної складової Протоколів та інноваційних освітніх технологій в Україні.

З чинних на теперішній час 34 Протоколів було відібрано вісім, що віддзеркалюють підходи до симптоматичної терапії симптомів, з приводу яких відвідувачі аптеки найчастіше звертаються за лікарськими засобами (ЛЗ) [9]. Ці Протоколи поєднуються за тематикою «симптоми простуди та гострих респіраторних захворювань (ГРЗ)», «біль різної локалізації» та «печія». Всі лекції були створені за єдиним методичним підходом, який відповідає алгоритму подання матеріалу в Протоколах. Спочатку наводиться розширена клінічна характеристика певного симптому, для лікування якого пацієнт звертається в аптеку за безрецептурним ЛЗ; загрозливі симптоми, які потребують термінового звернення за лікарською допомогою («червоні прапорці»); далі викладається детальна характеристика напрямків фармакотерапії відповідного симптому, клініко-фармакологічна характеристика ЛЗ та умови їх раціонального застосування. На відміну від друкованого варіанту Протоколів, де ЛЗ наведено лише за міжнародними непатентованими назвами (МНН), в лекціях відповідно до кожного МНН передбачено характеристику окремих ЛЗ за торговими назвами (ТН) з урахуванням їх особливостей та переваг – лікарської форми, дозування та ін. До складу лекторів були залучені виключно доктори медичних та

фармацевтичних наук, професори, фахівці найвищої кваліфікації, а саме, Президент Української асоціації гастроентерологів, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Педіатрія» та ін. За єдиною програмою короткотривале підвищення кваліфікації працівників аптечних закладів у формі науково-практичного семінару «Сучасна фармакотерапія. Роль працівника аптеки» було проведено в десяти регіонах України. В кожному регіоні для участі в семінарі було залучено 200-250 працівників аптечних закладів. За даними реєстрації слухачів під час проведення семінарів у 9 регіонах з 10 кількість відвідувачів була вище запланованої.

Для проведення опитування слухачів щодо оцінки ефективності проведених семінарів як шляху впровадження Протоколів в аптечну практику було розроблено анкету. Основні питання анкети та результати аналізу опитування наведені в таблиці.

Як свідчать узагальнені дані опитування провізорів-учасників семінару, майже в усіх ап-

теках наявні Протоколи та присутні ЛЗ, що включені до Протоколів. Загалом рівень впровадження Протоколів дещо вищий, ніж було виявлено при попередньому моніторингу в 2014 р. (відповідно 46% та 64%). В той же час слід відмітити, що в даному разі опитування проводилось серед учасників семінару, тобто серед найбільш мотивованої на використання Протоколів частки працівників аптечних закладів. Результати аналізу проведеного опитування свідчать про достатню ефективність короткотривалої форми підвищення кваліфікації у формі семінарів як шляху впровадження Протоколів у практичну діяльність. Про це свідчить висока частка слухачів, які планують розширити використання Протоколів у подальшій професійній діяльності, а також задоволеність абсолютної більшості слухачів тематикою та формою проведення семінару. Абсолютна більшість респондентів підтвердили, що зазначена форма безперервного професійного навчання сприяє підвищенню рівня знань та компетенції сучасного фахівця фар-

мацевтичного сектора галузі охорони здоров'я.

ВИСНОВКИ

1. Науково-практичні семінари за тематикою протоколів провізора/фармацевта – дієвий інструмент впровадження стандартизації фармацевтичної допомоги в щоденну практичну діяльність працівників аптечних закладів України.

2. Доцільно продовжити практику проведення підвищення кваліфікації провізорів у формі науково-практичних семінарів за тематикою протоколів провізора/фармацевта.

3. В сучасних економічних умовах короткотривалі цикли тематичного удосконалення є однією з ефективних, гнучких і сучасних форм післядипломної фахової освіти.

4. Проведення тематичного удосконалення спеціалістів фармації згідно зі стратегічними напрямками МОЗ України щодо стандартизації медичної та фармацевтичної допомоги є важливим фактором, що забезпечує активну підтримку з боку державних закладів та сприяє підвищенню якості фармацевтичної допомоги.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зупанець І.А., Талаєва Т.В., Ліщишина О.М. та ін. *Методичні рекомендації з розробки застосування протоколів провізора (фармацевта) на засадах доказової медицини, впровадження та моніторингу.* – К.: ДЕЦ МОЗУ, 2014. – 26 с.
2. Ліщишина О.М., Шилкіна О.О., Доброва В.Є. та ін. // *Клінічна фармація.* – 2015. – Т. 19, №3. – С. 11-16.
3. *Наказ МОЗ України від 13.09.2010 р. №769 «Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 роки».*
4. *Наказ МОЗ України від 28.09.2012 р. №751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за №2001/22313.*
5. *Наказ МОЗ України від 30.05.2013 р. №455 «Про настанову ВООЗ та МФФ «Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг».*
6. *Опека пациента в практике врача и провизора. Руководство по применению лекарственных средств: Пособие / Под ред. И.А.Зупанца, В.П.Черных.* – К., 2011. – 480 с.
7. *Панфілова Г.Л. // Актуальні питання фарм. і мед. науки та практики.* – 2014. – №2. – С. 89-97.
8. *Пімінов О.Ф., Великий Д.Л., Гарна С.В. та ін. // Провізор.* – 2010. – №11. – С. 11-14.
9. *Протоколи провізора (фармацевта): Інформаційний посібник МОЗ України / Розробники: В.П.Черних, І.А.Зупанець, О.О.Нагорна та ін.* – Х.: Золоті сторінки, 2014. – 232 с.

10. Эльяшевич Е.Г. // Вестник ВГМУ. – 2015. – №1. – С. 6-11.
11. Aburahma M.H., Mohamed H.M. // Am. J. Pharm. Educ. – 2015. – Vol. 77, №4. – P. 59-61.
12. Berenguer B., LaCasa C., De la Matta M.J. et al. // Curr. Pharm. Des. – 2004. – Vol. 10 (31). – P. 3931-3946.
13. Buttigieg S.C., Rathert C., D'Aunno T.A. et al. // Adv. Health Care Manag. – 2015. – Vol. 17. – P. 3-22.
14. Goes J., G Savage.T., Friedman L.H. // Adv. Health Care Manag. – 2015. – Vol. 17. – P. 31-35.
15. Hepler C.D. // Pharmacotherapy. – 2004. – Vol. 24 (11). – P. 1491-1498.
16. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services. WHO Technical Report Series, No. 961, 2011. – Geneva: World Health Organization, 2011. – 18 p. [Електронний ресурс] Режим доступу: http://www.fip.org/good_pharmacy_practice
17. Lutz E.M., Rovers J., Mattingly J. et al. // J. Am. Pharm. Assoc. – 2009. – Vol. 49. – P. 4-10.
18. Ofstad W., Brunner L.J. // Am. J. Pharm. Educ. – 2013. – Vol. 77, №4. – P. 70-74.
19. Rosenberg A. The Expanding Role of Pharmacists in a Transformed Health Care System // National Governors Association, 13 Jan. 2015. [Електронний ресурс] Режим доступу: <http://www.nga.org/cms/home/news-room/news-releases>
20. Tiyyagura S.R., Purnanand A., Rathinavelu M.R. // IOSRJ. of Pharmacy. – 2014. – Vol. 4, Is. 12. – P. 27-33.
21. Wallman A., Vaudan C., Sporrong S. // Am. J. Pharm. Educ. – 2013. – Vol. 77. – P. 2-36.

НАЛЕЖНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ПРАКТИКА: ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ ПРОТОКОЛІВ ПРОВІЗОРА / ФАРМАЦЕВТА У ПІСЛЯДИПЛОМНУ ОСВІТУ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ

І.А.Зупанець, О.Ф.Пімінов*, Г.В.Зайченко*, Н.В.Бездітко, О.М.Ліщишина, О.О.Шилкіна****

Національний фармацевтичний університет, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету*, Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України**

Ключові слова: стандартизація медичної допомоги; протоколи провізора; фармацевтична допомога; післядипломна фармацевтична освіта

Висвітлено сучасний стан впровадження протоколів провізора/фармацевта у практичну діяльність аптечних закладів як важливої складової належної фармацевтичної практики в Україні. Авторами узагальнено досвід проведення короткотривалих циклів тематичного удосконалення у формі науково-практичних семінарів як перспективної форми безперервної професійної освіти, найбільш адаптованої для сучасних умов існування фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я. Вдале поєднання ініціативи державних регуляторних органів, зокрема Міністерства охорони здоров'я України з новітніми освітніми технологіями, із залученням провідних фахівців-практиків, освітян може стати реальним шляхом підвищення якості фармацевтичної допомоги населенню.

НАДЛЕЖАЩА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: ИМПЛЕМЕНТАЦИЯ ПРОТОКОЛОВ ПРОВИЗОРА/ФАРМАЦЕВТА В ПОСЛЕДИПЛОМНОМ ОБРАЗОВАНИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦИИ

И.А.Зупанец, А.Ф.Пиминов*, А.В.Зайченко*, Н.В.Бездетко, Е.М.Лищишина, Е.А.Шилкина****

Национальный фармацевтический университет, Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины**

Ключевые слова: стандартизация медицинской помощи; протоколы провизора; фармацевтическая помощь; последипломное фармацевтическое образование

Освещено современное состояние внедрения протоколов провизора/фармацевта в практическую деятельность аптечных учреждений как важной составляющей надлежащей фармацевтической практики в Украине. Авторами обобщен опыт проведения краткосрочных циклов тематического усовершенствования в форме научно-практических семинаров как перспективной формы непрерывного профессионального образования, наиболее адаптированной для современных условий существования фармацевтического сектора отрасли здравоохранения. Удачное сочетание инициативы государственных регуляторных органов, в частности Министерства здравоохранения Украины, с новейшими образовательными технологиями, привлечением ведущих специалистов-практиков, педагогов может стать реальным путем повышения качества фармацевтической помощи населению.

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.
Тел. (57) 706-23-46. E-mail: bezdetkofarm@gmail.com.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 09.11.2015 р.

UDC 616.12-008: 615.036.8

GENDER DIFFERENCES IN ANTIPLATELET THERAPY OF ISCHAEMIC HEART DISEASE

I.A.Zupanets, O.Ye.Zaprovalna, Ie.F.Grintsov, I.A.Otrishko*

National University of Pharmacy
State Institute "National Institute of Therapy named after L.T.Malaya
of the National Academy of Sciences of Ukraine"*

Key words: ischemic heart disease; antiplatelet therapy; acetylsalicylic acid; gender differences

The number of data about the gender differences in the course and treatment of cardiovascular diseases is continuously growing. In recent years to prescribe the gender-based treatment becomes more popular. In this publication the results of comparative assessment of the platelet hemostasis activity in men and women (106 patients) by long-term therapy with acetylsalicylic acid (ASA) are presented. According to our data the long-term administration of ASA in a standard dose inhibited the platelet aggregation less effective in females than in males. This effect was also the most prominent in the case of the arachidonate-induced platelet aggregation associated with the response to ASA. Thus, in this work the gender differences in respond to ASA monotherapy in ischaemic heart disease (IHD) have been revealed. It can be used for further development of the treatment guidelines with focus on the gender-differentiated therapy. Further investigations in this field are crucial.

The cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in the world for many centuries already, taking up to 18 million people per year. Annually in Europe more than 4 million people die from CVD complications, it is 47% of all mortality cases.

For many years the highest mortality rates from CVD are in Eastern European countries, including Ukraine [15].

In Europe in the general mortality structure there are some gender differences: cardiovascular mortality in women is higher than in men (42% vs 38%) [6]. In Ukraine this difference is even more significant – 57.2% vs 42.8%. This fact indicates the unsolved issue of the gender approach to CVD therapy [4].

The first data about the need to consider gender differences in the treatment of CVD appeared more than 10 years ago. In 2004 the American cardiologist association started the programme "Red in Women"

(focus on women), and in 2005 the European cardiologist society supported this initiative with the own programme "Women at Heart". The aim of these programmes was introduction of the gender approach to identification and treatment of CVD.

The randomised controlled trials, activities for the primary and secondary prevention of CVD with the focus on the female population were conducted at the state level in the USA and resulted in three-fold decrease of the IHD mortality in women compared to 1980. This result was achieved both by the influence on risk factors and introduction of the active targeted treatment strategy [4].

The Joint British Societies (JBS) in the recently published recommendations for the CVD prevention call for more attention on patients with low and moderate risk. As scientists note, the middle-aged women are often undertreated for prevention of atherosclerosis and

CVD although most of the risk factors are modified most easily and favourably [13].

The number of data about the gender differences in the course and treatment of cardiovascular diseases is continuously growing. In recent years to prescribe the gender-based treatment becomes more popular [1, 7, 10, 11].

The need in the differentiated approach is based on pathogenetic features of the disease associated with gender. For example, hemostatic disorders that are the basis of all cardiovascular events are significantly different in men and women [5]. The specific gender differences in the pharmacokinetics of drugs can make a direct contribution to the effectiveness of treatment [14].

The peculiarities of pharmacodynamics, in particular decrease of activity of some enzymes, can also play a key role in the therapeutic effect and in development of the adverse drug reactions [12].

The gender differences in the use of acetylsalicylic acid (ASA) for the primary prevention in males and females are shown in the current guidelines. Despite some differences, all of them agree that the use of ASA for the primary prevention is recommended only if

I.A.Zupanets – Doctor of Medicine, professor, head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of the National University of Pharmacy (Kharkiv)

O.Ye.Zaprovalna – Candidate of Medicine, senior researcher of the Department of Atherosclerosis and Coronary Heart Disease of the State Institute "National Institute of Therapy named after L.T.Malaya of the National Academy of Sciences of Ukraine" (Kharkiv)

Table 1

Demographic and clinical characteristics of patients (n=106)

Characteristics	Males, n=61	Females, n=45
Age	57.61±7.97	63.16±9.11
Smoking	45 (73.8%)	13 (28.9%)
Genetic predisposition for CVD	42 (68.9%)	33 (73.3%)
Arterial hypertension	46 (75.4%)	39 (86.7%)
Diabetes mellitus type 2	29 (47.5%)	30 (66.7%)
MI in anamnesis	46 (75.4%)	35 (77.8%)
Stable FC II stenocardia	23 (37.7%)	18 (40.0%)
Stable FC III stenocardia	31 (50.8%)	21 (46.7%)

potential benefit is greater than risk of hemorrhagic complications.

Practical approaches to the use of ASA for the secondary prevention of IHD in males and females are similar. The background for these recommendations is the absence of gender differences of ASA use in decrease of cardiovascular events as shown in many clinical trials [9].

Thus, the issue of efficacy of antiplatelet therapy in the secondary prevention is not completely solved.

Based on the above the aim of our study was to compare the activity of platelet homeostasis in males and females in the long-term therapy with ASA.

Materials and Methods

In the study 106 patients with chronic forms of IHD (post-infarct cardiosclerosis, stable stenocardia of the II-III functional class tension) were included. Diagnosis was determined according to the guidelines of the European Cardiologist Society and the corresponding guidelines of the Association of Cardiologists of Ukraine. All patients received standard therapy: ASA (75 mg), statins (10-40 mg of atorvastatin or 10-20 mg of rosuvastatin), beta-blockers (2.5-10 mg of bisoprolol), ACF inhibitors or angiotensin II blockers in the corresponding doses.

All patients included into the study underwent a standard clinical examination: physical examination, measurement of the Body

Mass Index (BMI), analysis of blood lipids: total cholesterol (TC), high-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL), triglycerides (TG). To assess metabolic changes the carbohydrate metabolism indicators were measured (fasting glucose, glycosylated hemoglobin). The study of the platelet aggregation was performed using the turbidimetric method. As aggregation inductors ADP was used (the final concentration in the cell was 1×10^{-5} mol/l), arachidonic acid (the final concentration in the cell was 1 mmol/l). The complete blood count was carried out on a MS-4 No. 3B0435 hematology analyzer (France). Among the results obtained the platelet count, as well as the mean platelet volume (MPV), platelet dispersion width (PDW) and plateletcrit (Pct) were assessed.

All data were assessed using statistical software package Excel for Windows and STATISTICA. For quantitative parameters the hypothesis about the normal distribution law was tested by the asymmetry index.

Results and Discussion

The comparative analysis of demographic and clinical characteristics of males and females included into the study (Table 1) showed the following. When comparing the severity of disease (the number of old myocardial infarctions (MI) and severity of stenocardia were not significantly different in the groups) females were

older ($p < 0.05$) and had more often diabetes mellitus type 2 (DM2). Genetic predisposition and the presence of arterial hypertension were not significantly different. At the same time, males were 3 times more often past smokers.

Significant gender differences were observed when assessing clinical and biochemical characteristics (Table 2). In females BMI and the fasting glucose level were higher than in males ($p < 0.05$), it is probably related to higher proportion of patients with DM2 in the female group.

When assessing lipids in the blood the parameters between groups were not significantly different, excluding the level of high-density lipoproteins.

The analysis of the thrombocytogram parameters was not also shown significant differences.

The aggregative capacity of platelets in groups had significant differences. The arachidonate-induced aggregation was significantly higher in women both by the total index of the platelet aggregation (TIPA) and by the speed of aggregation ($p < 0.05$). The ADP-induced aggregation of platelets was not significantly different from TIPA, but had a higher speed in females.

According to our results the long-term administration of ASA in a standard dose inhibited the platelet aggregation less effective in females than in males. This effect was also the most prominent in the case of the arachidonate-induced platelet aggregation associated with the response to ASA administration.

In this work the indicators of platelet hemostasis without antiplatelet therapy have not been studied due to impossibility to withdraw these drugs in patients with coronary artery disease for ethical reasons.

Despite the fact that modern guidelines of IHD treatment do not include special tactics for prescribing medicines differentiated by gender the possible mechanisms

Table 2

The main clinical parameters of the patients included into the study (M±δ), (n=106)

Parameters	Males, n=61	Females, n=45	p
BMI, kg/m ²	29.71±2.34	31.45±3.46	<0.001
Fasting glucose, mmol/l	6.72±2.71	7.76±3.04	0.011
HbA, %	6.08±1.48	6.54±1.49	0.084
TC, mmol/l	4.61±1.34	4.94±1.29	0.133
LDL, mmol/l	2.56±1.08	2.79±0.88	0.132
HDL, mmol/l	1.15±0.31	1.27±0.32	0.021
VLDL, mmol/l	0.97±0.85	0.78±0.37	0.573
TG, mmol/l	2.14±1.80	1.75±0.81	0.683
Parameters of the platelet aggregation			
TIPA _{ADP} , %	59.69±18.33	63.90±21.07	0.156
Speed of PA _{ADP} , unit/min	0.13±0.08	0.17±0.06	0.014
TIPA _{arach} , %	11.39±15.06	15.76±17.77	0.046
Speed of PA _{arach} , unit/min	0.08±0.08	0.10±0.05	0.027
Parameters of the thrombocytogram			
Platelets, 10 ⁹ /l	181.88±58.84	187.69±43.26	0.281
MPV, fl	8.75±7.17	8.01±0.66	0.963
PDW, %	10.40±3.29	11.05±3.02	0.493
Pct, units	0.14±0.05	0.17±0.13	0.264

in results of CVD treatment in males and females are continuously discussed.

One of the possible causes is the low efficacy of antiplatelet therapy

of CVD in women. The results of some studies show the increased reactivity of platelets and higher prevalence of ASA-resistance in women [18], but they are not supported

by the results of other studies [10, 21, 29, 30].

While comparing the effect of ASA high dose (81 mg per day) on platelets of the healthy people of the middle age (females with IHD genetic predisposition and males) Becker et al. revealed the high initial reactivity of platelets in females [9]. Further administration of ASA decreased the platelet reactivity in males and females almost equally. But after ASA administration in females the platelet reactivity was higher due to the higher primary level. Increase of the dose (up to 325 mg) did not overcome this inequality [8].

CONCLUSIONS

1. There are gender differences in respond to ASA monotherapy in IHD. The residual platelets reactivity in females when using ASA is significantly higher than in males. This can impact on the disease course and outcomes.

2. Insufficiency of the basic knowledge in gender differences in treating CVD requires further studies on this issue. Development of the treatment guidelines with focus on the gender-differentiated therapy is crucial.

REFERENCES

1. Барна О.Н. // *Новости медицины и фармации*. – 2009. – №274. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/8400>.
2. Волков В.И., Запровальная О.Е. // *Новости медицины и фармации*. – 2011. – №368. – С. 53-59.
3. Волков В.И., Строна В.И., Запровальная О.Е. // *Здоров'я України*. – 2015. – №3. – С. 14-15.
4. Мітченко О.І. // *Здоров'я України*. – 2015. – Кардіологія (тем. номер). – С. 20-21.
5. Ткачева О.Н. // *Здоров'я України*. – 2011. – С. 13.
6. Юрєнева С.В., Ильина Л.М., Мычка В.Б. // *Эффективная фармакотерапия*. – 2011. – №13. – С. 32-37.
7. Adelman E.E., Lisabeth L., Brown D.I. // *Medscape Cardiol*. – 2011. – Режим доступа: <http://www.medscape.org/viewarticle/742845>.
8. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – P. 1849-1860.
9. Becker D.M., Segal J., Vaidya D. et al. // *JAMA*. – 2006. – №295. – P. 1420-1427.
10. Bittner V. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2009. – Vol. 54, №25. – P. 2374-2375.
11. Black H.R., Gulati M. // *Medscape Cardiol*. – 2015. – Режим доступа: <http://www.medscape.com/viewarticle/849508>
12. Cotreau M.M., von Moltke L.L., Greenblatt D.J. // *Clin. Pharmacokinet*. – 2005. – Vol. 44. – P. 33-60.
13. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I. et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol.105. – P. 1650-1655.
14. Meibohm B., Beierle I., Derendorf H. // *Clin. Pharmacokinet*. – 2002. – Vol. 41. – P. 329-342.
15. Nichols M., Townsend N. *European Cardiovascular Disease Statistics, 2012 edition*. – Режим доступа: <http://www.escardio.org/The ESC/Initiatives/EuroHeart/2012-European-Cardiovascular-Disease-Statistics>

ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ**І.А.Зупанець, О.Є.Запровальна*, Є.Ф.Грінцов, І.А.Отрішко****Національний фармацевтичний університет, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»****Ключові слова: ішемічна хвороба серця; антитромбоцитарна терапія; ацетилсаліцилова кислота; гендерні відмінності*

У зв'язку з постійно зростаючою кількістю даних про важливість специфічних гендерних відмінностей між захворюваннями серцево-судинної системи в останні роки призначення лікування з урахуванням гендерних особливостей стає все більш затребуваним. У даній публікації представлені результати порівняльної оцінки активності тромбоцитарного гемостазу у чоловіків і жінок (106 пацієнтів) при тривалій терапії ацетилсаліциловою кислотою. За нашими даними тривалий прийом АСК у стандартному дозуванні чинив менший вплив на агрегаційну здатність тромбоцитів у жінок, ніж у чоловіків, причому це було найбільш виражено при арахідонат-індукованій агрегації тромбоцитів, тобто могло бути безпосередньо пов'язане з відповіддю на АСК. Таким чином, зафіксовані гендерні відмінності у відповідь на монотерапію АСК при ІХС, що обумовлює необхідність проведення подальших досліджень із зазначеної проблеми з можливою подальшою розробкою диференційованих за гендерною ознакою стандартів лікування.

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**И.А.Зупанец, О.Е.Запровальная*, Е.Ф.Гринцов, И.А.Отришко****Национальный фармацевтический университет, ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т.Малой НАМН Украины»****Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; антитромбоцитарная терапия; ацетилсалициловая кислота; гендерные различия*

В связи с постоянно возрастающим количеством данных о важности специфических гендерных различий между заболеваниями сердечно-сосудистой системы в последние годы назначение лечения с учетом гендерных особенностей становится все более востребованным. В настоящей публикации представлены результаты сравнительной оценки активности тромбоцитарного гемостаза у мужчин и женщин (106 пациентов) при длительной терапии ацетилсалициловой кислотой. По нашим данным длительный прием АСК в стандартной дозировке оказывал меньшее влияние на агрегационную способность тромбоцитов у женщин, чем у мужчин, причем это было наиболее выражено при арахидонат-индуцированной агрегации тромбоцитов, т.е. могло быть непосредственно связано с ответом на АСК. Таким образом, зафиксированы гендерные различия в ответе на монотерапию АСК при ИБС, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований по указанной проблеме с возможной последующей разработкой дифференцированных по гендерному признаку стандартов лечения.

Address for correspondence:

2a, Postyshev av., 61039, Kharkiv, Ukraine.

Tel. (50) 953-95-88. E-mail: zaprovalna@mail.ru.

State Institute "National Institute of Therapy named after L.T.Malaya of the National Academy of Sciences of Ukraine"

Received in 20.10.2015

УДК 616-005.6:616.14Я:616-08

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРОМБОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ТРОМБОЗОМ ГЛИБОКИХ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК

Д.В.Оклей

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

Ключові слова: гострий тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок; тромболітична терапія; катетер-керований тромболізис; низькомолекулярний гепарин; нефракціонований гепарин

THE CLINICAL EFFICIENCY OF THROMBOLYTIC THERAPY IN PATIENTS WITH LOWER-EXTREMITY ACUTE DEEP VEIN THROMBOSIS

D.V.Okley

Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals at the National University of Pharmacy

Key words: lower-extremity acute deep venous thrombosis; thrombolytic therapy; catheter-directed thrombolysis; low molecular weight heparin; unfractionated heparin

Examination and treatment of 138 patients with thrombosis in the system of inferior vena cava have been performed. Thrombolytic therapy (TLT) as the base method of treatment was used in 52 (37.7%) patients. Catheter-directed thrombolysis was conducted in 20 (14.5%) patients and systemic thrombolytic therapy was prescribed in 32 (23.2%) patients. Anticoagulant therapy (ACT) was the basic treatment in 86 (62.3%) patients. TLT results have significantly exceeded the ACP results in the distant period. Thus, clinical symptoms of post-thrombophlebitis disease (PTD) with severe chronic venous insufficiency (CVI) in the distant period were observed in only 3 (6.4%) patients who were treated with thrombolytic therapy. At the same time, severe forms of PTD were recorded in 16 (24.6%) patients who were treated with ACT.

Гострі тромбози глибоких вен (ТГВ) у системі нижньої порожнистої вени становлять понад 95% від усіх венозних тромбозів і нерідко ускладнюються тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) [1, 6]. В Україні щорічно реєструється близько 260 випадків ТГВ та їх ускладнень на 100 тисяч населення з летальністю від ТЕЛА на рівні 20-25% [3]. Крім небезпечної для життя ТЕЛА, тяжким наслідком ТГВ є посттромбофлебітична хвороба (ПТФХ) з вираженими проявами хронічної венозної недостатності (ХВН) нижніх кінцівок [5]. Подальше прогресування ПТФХ супроводжується утворенням трофічних виразок, які складають 19,7% від усіх виразок веннозної етіології [3, 11].

Незважаючи на застосування різних методів лікування ТГВ у системі нижньої порожнистої

вени, безпосередні та віддалені результати їх застосування не можуть повністю задовольнити фахівців [1, 4, 6]. На теперішній час активне лікування ТГВ нижніх кінцівок на ранніх термінах здійснюють із застосуванням ендovasкулярних методів, серед яких домінуючу позицію займає катетер-керований тромболізис (ККТ) [2, 7, 9]. Регіонарна тромболітична терапія дозволяє використовувати введення малих доз фібринолітиків, що сприяє значному зниженню геморагічних ускладнень при збереженні тромболітичного потенціалу крові в зоні тромботичної оклюзії [8, 10]. Найбільш успішних результатів досягають при проведенні ККТ в межах 7 діб від початку захворювання і тромбозах не більше двох анатомічних сегментів [2, 12]. Лікування пацієнтів цієї кате-

горії направлене на вирішення декількох завдань:

- 1) зменшення тяжкості і тривалості клінічної симптоматики;
- 2) запобігання розвитку ТЕЛА;
- 3) мінімізування ризику рецидиву ТГВ і запобігання розвитку ПТФХ та ХВН [3, 6, 8].

Мета дослідження – оцінити ефективність тромболітичної терапії у пацієнтів з ТГВ нижніх кінцівок і визначити ступінь важкості ХВН, зумовленої ПТФХ, у віддаленому періоді.

Матеріали та методи

Проведено обстеження і лікування 138 пацієнтів з ТГВ нижніх кінцівок, які перебували на стаціонарному лікуванні у ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.Зайцева НАМН України» в 2012-2015 рр. Пацієнтам були застосовані різні засоби фармакотерапії: у 52 (37,7%) пацієнтів застосовувалася тромболітична терапія та у 86 (62,3%) хворих – антикоагулянтна терапія.

Д.В.Оклей – канд. мед. наук, доцент кафедри загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Серед обстежених було 79 (57,2%) чоловіків і 59 (42,8%) жінок у віці від 20 до 78 років. Пацієнти були госпіталізовані для лікування в терміни від 3 до 20 діб з моменту появи клінічних ознак захворювання. Анамнестична давність тромбозу у 83 (60,1%) пацієнтів складала 7 і більше діб. При комплексному клініко-інструментальному та лабораторному обстеженні, що включало ультразвукове ангіосканування та, за показаннями, рентгеноконтрастну ангіографію, був виявлений гострий поширений тромбоз із залученням здухвинно-стегнового та/або стегново-підколінного венозних сегментів. У всіх пацієнтів були діагностовані оклюзивні тромби зазначеної локалізації. 20 пацієнтів госпіталізовано з приводу ТГВ, ускладненого ТЕЛА, при цьому 18 (90%) з них мали субмасивну форму захворювання і 2 (10%) – масивну форму захворювання.

Тромболітична терапія в якості базового методу лікування була застосована у 52 (37,7%) пацієнтів. З них у 20 (14,5%) пацієнтів здійснено катетер-керований тромболізис з використанням стрептокінази в дозі 100 000 ОД/год з середньою тривалістю лікування до 3 діб. Препарат вводили через катетер, встановлений в задню великогомілкову вену.

Для проведення системної тромболітичної терапії (СТЛТ) у 32 (23,2%) пацієнтів застосовували стрептокіназу (100000 ОД/год), урокіназу (4400 ОД/кг/год) або альтеплазу («Актилізе», Boehringer Ingelheim, Німеччина) (100 мг протягом 2 годин).

У 86 (62,3%) пацієнтів базовим методом лікування була антикоагулянтна терапія (АКТ): із застосуванням низькомолекулярного гепарину (НМГ) у 57 (41,3%) пацієнтів та нефракціонованого гепарину (НФГ) – у 29 (21%) пацієнтів. Низькомолекулярний (фракціонований) гепарин (в основному – еноксапа-

рин) вводили в дозі 1 мг/кг маси тіла пацієнта 2 рази на добу під шкіру живота до переведення пацієнта на варфарин при досягненні цільового МНО (2,0-3,0). Також застосовували НФГ, який вводили одноразово внутрішньовенно в дозі 5000 ОД. Потім продовжували лікування шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії НФГ у добовій дозі 20000-35000 ОД, забезпечуючи підтримку АЧТЧ в 1,5-2 рази більше початкового і контролюючи цей показник кожні 6 годин. Тривалість інфузії НФГ становила щонайменше 5 діб і більше в залежності від показників МНО. Пацієнтам, які отримували АКТ, паралельно призначали антикоагулянти непрямої дії (АНД). Дозу цих препаратів підбирали індивідуально під контролем протромбінового індексу (50-60%) та МНО (2,0-3,0). Рекомендували приймати АНД протягом не менше 4-6 місяців в амбулаторних умовах. Крім зазначеної терапії в період перебування в клініці пацієнти отримували мелоксикам («Моваліс», Boehringer Ingelheim, Німеччина), діосмін + гесперидин («Детралекс», Les Laboratoires Servier, Франція) у стандартних дозах, користувалися еластичними бинтами або індивідуально підібраним компресійним трикотажем.

Згідно з протоколом дослідження у всіх пацієнтів як критерії ефективності та безпеки лікування оцінювали стан системи гемостазу до початку і протягом всього госпітально-го періоду лікування.

Оцінку безпосередніх результатів лікування пацієнтів з ТГВ нижніх кінцівок проводили з урахуванням наступних показників:

- 1) динаміки регресії клінічних симптомів захворювання;
- 2) ступеня відновлення прохідності венозного русла;
- 3) ефективності профілактики ТЕЛА;
- 4) типу і кількості ускладнень, пов'язаних з методом лікування.

Оцінку віддалених результатів лікування проводили з урахуванням відсутності або наявності клінічних ознак ПТФХ і таких показників, як:

1) стадія ХВН у відповідності з Міжнародною класифікацією СЕАР;

2) ступінь відновлення прохідності венозного русла (часткова або повна реканалізація) за даними дуплексного сканування.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою стандартного офісного пакету «Microsoft Office XP» з додатком пакету «Microsoft Excel» і статистичних програм для медико-біологічних досліджень «Biostatistics» (Statistical Graphics Corp., USA), Version 4.03 для Windows.

Результати та їх обговорення

Результати антикоагулянтної та тромболітичної терапії у хворих з гострим венозним тромбозом у системі нижньої порожнистої вени представлені в таблиці.

В цілому безпосередні клінічні результати лікування виявилися позитивними у 83 (74,1%) пацієнтів. У пацієнтів, які отримували ККТ, спостерігався швидкий регрес основних клінічних ознак гострого ілюфеморального венозного тромбозу. Вже до кінця першої доби у всіх цих пацієнтів значно зменшився розпираючий біль у нижній кінцівці. На 3 добу проведення ККТ зберігався лише помірний біль у кінцівках, обсяг якого був значно менше вихідного. На 12-ту добу клінічні прояви захворювання були відсутні. При ультразвуковому та ангіографічному дослідженні у 14 з 20 (70%) пацієнтів, які отримали ККТ, відзначений повний лізис тромбів і у 6 (30%) пацієнтів – частковий лізис тромбів. У групі СТЛТ після закінчення першої доби лікування початок регресу клінічної симптоматики спостерігався у 6 (22,2%)

Таблиця

Результати антикоагулянтної та тромболітичної терапії у хворих з гострим венозним тромбозом (n=138)

Кількість хворих, n	ТЛТ ¹		АКТ		Усього
	СТЛТ	ККТ	НМГ	НФГ	
Проведено лікування	32 (23,2%)	20 (14,5%)	57 (41,3%)	29 (21,0%)	138 (100%)
Позитивний безпосередній результат	22 (81,5%)	20 (100%)	32 (56,1%)	9 (31,0%)	83 (60,1%)
Вивчені результати лікування у віддаленому періоді	27 (84,4%)	20 (100%)	48 (84,2%)	17 (58,6%)	112 (81,2%)
Розвиток тяжких форм ХВН (С5-С6)	3 (11,1%)	0	11 (22,9%)	5 (29,4%)	19 (17,6%)

Примітка. n – загальна кількість пацієнтів.

пацієнтів, а на 3 добу – у 14 (51,9%) пацієнтів. На 12 добу клінічні прояви ТГВ у 22 пацієнтів (83,3%) були мінімальними. За даними ультразвукового дослідження у групі СТЛТ повне відновлення прохідності уражених тромбозом сегментів було у 5 пацієнтів (18,5%) і часткове – у 17 пацієнтів (63%). В цій групі у 24 пацієнтів (88,9%) спостерігалася нормалізація гемодинаміки в малому колі кровообігу і лише у 3 пацієнтів (11,1%) відзначені помірно виражені ознаки легеневої гіпертензії. Системне введення тромболітика виявилось безуспішним у 5 пацієнтів (18,5%). Важливо відзначити, що лікування тромболітичними препаратами не супроводжувалося клінічно значимими геморагічними ускладненнями, які б вимагали відміни препарату. Спостерігалися лише гематоми підшкірної клітковини.

З 86 хворих, які отримали курс АКТ, у 41 (47,7%) пацієнта не спостерігалось прогресування тромботичного процесу. У 12 (14,0%) пацієнтів при ультразвуковому дослідженні виявлені ознаки реканалізації тромбованих вен, причому більш рання реканалізація була відзначена в групі пацієнтів, які отримували НМГ. У 45 (52,3%) випадках курс АКТ не привів до позитивного лікувального ефекту через прогресування тромботичного процесу. Разом з тим жоден випадок ТГВ не ускладнився ТЕЛА. Проведене комплексне лікування тромбозів гли-

боких вен нижніх кінцівок дозволило запобігти розвитку ТЕЛА. Рецидивів ТГВ, летальних випадків не зареєстровано у всіх групах пацієнтів.

У віддаленому періоді у строки від 3 місяців до 10 років було обстежено 112 (81,2%) пацієнтів, з яких 47 (90,0%) хворих отримали ТЛТ і 65 (75,6%) пацієнтів – курс АКТ.

У 20 (100%) пацієнтів, базовим лікуванням яких був ККТ, у віддаленому періоді не було виявлено ознак ХВН, пов'язаних з ПТФХ. У групі з 27 пацієнтів, основне лікування яких полягало в СТЛТ, у 4 (14,8%) пацієнтів відзначена стадія С1-С2 ХВН (СЕАР), у 4 (14,8%) пацієнтів – стадія С3-С4 ХВН і у 3 (11,1%) пацієнтів – стадія С5-С6 ХВН. У групі з 48 пацієнтів, яким було проведено лікування НМГ, у 12 (25,0%) пацієнтів зареєстрована стадія С2-С3 ХВН, у 10 (20,8%) пацієнтів – стадія С4 ХВН і у 11 (22,9%) пацієнтів – стадія С5-С6 ХВН. Серед 17 пацієнтів, пролікованих НФГ, у 3 (17,6%) пацієнтів відзначена стадія С2, у 6 (35,3%) пацієнтів – С3-С4, у 5 (29,4%) пацієнтів – С5-С6 ХВН.

Застосування ТЛТ у всіх пацієнтів з ТГВ нижніх кінцівок і легеневою емболією привело до швидкого регресу або повного усунення основних клінічних ознак венозного тромбозу та ТЕЛА, тоді як при лікуванні антикоагулянтами у 47 (72,3%) пацієнтів відзначена ПТФХ різного ступеня тяжкості, причому більш виражені прояви ХВН

спостерігалися у тих хворих, які лікувалися НФГ, а не НМГ.

ВИСНОВКИ

Застосування тромболітичної терапії у пацієнтів з ТГВ нижніх кінцівок привело до швидкого регресу або повного усунення основних клінічних ознак венозного тромбозу.

У віддаленому періоді результати методу ТЛТ значно перевершують результати консервативної терапії за допомогою антикоагулянтів. Так, тільки 3 (6,3%) пацієнти, проліковані ТЛТ, мали у віддаленому періоді виражені ознаки ПТФХ, тоді як при лікуванні антикоагулянтами у 16 (52,3%) пацієнтів зберігалися клінічні прояви тяжких форм ХВН.

За нашими спостереженнями регіонарне введення тромболітиків більш повно і швидко, в порівнянні з СТЛТ, дозволяє відновити кровотік у глибоких венах нижніх кінцівок. Так, у 14 (70%) пацієнтів, які отримали ККТ, спостерігався повний і у 6 (30%) пацієнтів – частковий лізис тромбів. У групі пацієнтів, які отримували СТЛТ, повне відновлення прохідності глибоких вен відмічено у 5 (18,5%) з 27 пацієнтів і часткове – у 17 (63%) пацієнтів.

Перспективами подальших досліджень є вивчення та порівняння ефективності та безпеки застосування методів регіонарного та системного тромболітизму у пацієнтів з гострим тромбозом у системі нижньої порожнистої вени.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ніконенко О.С., Бойко В.В., Скупий О.М. та ін. Венозний тромбоемболізм. Діагностика, лікування, профілактика: Міждисциплінарні клінічні рекомендації. – К., 2011. – 63 с.
2. Прасол В.А. // *Международ. мед. журн.* – 2011. – №2 (66). – С. 35-39.
3. Усенко О.Ю., Нікульников П.І., Чернуха Л.М. та ін. Хронічні захворювання вен нижніх кінцівок і тазу: діагностика, терапія, лікарсько-трудова експертиза, профілактика ускладнень: Клінічно-практичні рекомендації. – К., 2014. – 120 с.
4. Allaert F.A. // *Int. Angiol.* – 2012. – Vol. 31 (4). – P. 310-315.
5. Cohen J.M., Akl E.A., Kahn S.R. // *Chest.* – 2012. – Vol. 141 (2). – P. 308-320.
6. Comerota A.J. // *J. of Vasc. Surg.* – 2012. – Vol. 55 (2). – P. 607-611.
7. Fahrni J., Engelberger R.P., Kucher N. et al. // *Vasa.* – 2013. – Vol. 42. – P. 161-167.
8. Hull R.D., Liang J., Townshend G. // *Am. J. Med.* – 2011. – Vol. 124. – P. 756-765.
9. Lei F., Li X., Qian A. et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2014. – Vol. 94. – P. 197-200.
10. Manninen H., Juutilainen A., Kaukanen E., Lehto S. // *Eur. J. Radiol.* – 2012. – Vol. 81. – P. 1197-1202.
11. Rabe E., Guex J.J., Puskas A. et al. // *Int. Angiol.* – 2012. – Vol. 31 (2). – P. 105-115.
12. Xue G.H., Huang X.Z., Ye M. et al. // *Ann. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 28. – P. 957-963.

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРОМБОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ТРОМБОЗОМ ГЛИБОКИХ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК

Д.В.Оклей

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

Ключові слова: гострий тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок; тромболітична терапія; катетер-керований тромболізис; низькомолекулярний гепарин; нефракціонований гепарин

Проведено обстеження і лікування 138 пацієнтів із тромбозами в системі нижньої порожнистої вени. Тромболітична терапія (ТЛТ) в якості базового методу лікування була застосована у 52 (37,7%) хворих. З них у 20 (14,5%) пацієнтів був здійснений катетер-керований тромболізис та у 32 (23,2%) пацієнтів була застосована системна тромболітична терапія. У 86 (62,3%) пацієнтів базовим методом лікування була антикоагулянтна терапія (АКТ). У віддаленому періоді результати ТЛТ значно перевершують результати АКТ. Так, тільки у 3 (6,4%) пацієнтів, пролікованих ТЛТ, у віддаленому періоді спостерігали клініку посттромбофлебітичної хвороби (ПТФХ) з тяжким ступенем хронічної венозної недостатності (ХВН). Водночас у 16 (24,6%) пацієнтів, які отримували курс АКТ, були відзначені тяжкі форми ПТФХ.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Д.В.Оклей

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

Ключевые слова: острый тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок; тромболітична терапія; катетер-керований тромболізис; низькомолекулярний гепарин; нефракціонований гепарин

Проведено обстеження і лікування 138 пацієнтів з тромбозами в системі нижньої порожнистої вени. Тромболітична терапія (ТЛТ) в якості базового методу лікування була застосована у 52 (37,7%) пацієнтів. З них у 20 (14,5%) пацієнтів був здійснений катетер-керований тромболізис і у 32 (23,2%) пацієнтів була застосована системна тромболітична терапія. У 86 (62,3%) пацієнтів базовим методом лікування була антикоагулянтна терапія (АКТ). В віддаленому періоді результати ТЛТ значно перевершують результати АКТ. Так, тільки у 3 (6,4%) пацієнтів, пролікованих ТЛТ, в віддаленому періоді спостерігали клініку посттромбофлебітичної хвороби (ПТФХ) з тяжким ступенем хронічної венозної недостатності (ХВН). В той же час у 16 (24,6%) пацієнтів, які отримували курс АКТ, були відзначені тяжкі форми ПТФХ.

Адреса для листування:

61001, м. Харків, пл. Повстання, 17.

Тел. (57) 732-27-98. E-mail: okley@ukr.net.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національного фармацевтичного університету

Надійшла до редакції 18.09.2015 р.

УДК 615.1:167/168:351.84:615.12:338.5

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ СПОЖИВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ХВОРИМИ НА ГОСТРИЙ ЛІМФОЇДНИЙ ТА МІЄЛОЇДНИЙ ЛЕЙКОЗ В УКРАЇНІ

Г.Л.Панфілова, О.В.Цурикова, О.В.Доровський, Ю.В.Корж*

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

Ключові слова: гострий лімфоїдний лейкоз; гострий мієлоїдний лейкоз; клініко-економічний аналіз; фармацевтичне забезпечення хворих на лейкози

THE RESULTS OF CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF DRUG CONSUMPTION IN PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOID AND MYELOID LEUKEMIA IN UKRAINE

G.L.Panfilova, O.V.Tsurikova, O.V.Dorovsky, Yu.V.Korzh*

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

Key words: acute lymphoid leukemia; acute myeloid leukemia; clinical and economic analysis; pharmaceutical provision of patients with leukemia

The article presents the analysis of drug consumption by patients with acute leukemia in specialized health institutions of Ukraine. Patients with acute lymphocytic leukemia were prescribed almost twice drugs than patients with acute myeloid leukemia. It has been found that the names used for pathogenetic treatment of acute leukemia dominate in the structure of drug consumption. Thus, anticancer drugs are one of three leaders both by the frequency of medical prescriptions and by the amount of drug consumption. More than half of the resources are spent on the consumption of drugs, which are essential according to the requirements of the legal framework regulating issues of the medical process organization and pharmaceutical provision of patients with hematological malignancies. Taking into account the fact that the vast majority of patients belongs to socially vulnerable groups of the population the introduction of effective mechanisms to compensate the cost of expensive anticancer drugs is presented as the main direction of increasing the efficiency of pharmaceutical provision of patients with hematological malignancies.

Питання раціонального використання обмежених ресурсів у системі охорони здоров'я (СОЗ) актуальні за будь-яких умов розвитку економіки та суспільства. Це обумовлено прогресуючим зростанням вимог громадян різних країн світу до ефективності надання медичної допомоги (МД) та фармацевтичного забезпечення як найважливіших показників, що формують соціальну стабільність держави. Особливої актуальності дослідження раціональності використання обмежених ресурсів СОЗ набувають за умов прогресуючої фінансово-економічної кризи та масового зубо-

жіння населення України. Задекларовані державою гарантії надання ефективної МД та доступних ЛЗ за централізованими програмами з об'єктивних причин не виконуються у повному обсязі. Як свідчить досвід соціально розвинутих країн та результати чисельних наукових досліджень, одним зі шляхів вирішення комплексу проблем у вітчизняній СОЗ є впровадження обов'язкового медичного страхування (ОМС). Ефективність функціонування страхових відносин у практичній охороні здоров'я на пряму залежить від дії цілого комплексу факторів, серед яких наукове обґрунтування раціо-

нальних моделей фармацевтичного забезпечення посідає не останні позиції. Особливу актуальність впровадження методів клініко-економічного аналізу (КЕА) як сучасного інструментарію у прийнятті раціональних управлінських рішень у СОЗ мають організації фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози, які по життєвих показниках потребують повноцінного та своєчасного задоволення потреби у високовартісних лікарських препаратах (ЛП). Тому метою роботи стало проведення КЕА фактичного споживання ЛЗ хворих на гострий лімфоїдний та мієлоїдний лейкози, які проходили курс хіміотерапії (ХТ) у спеціалізованих закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) України.

Для досягнення мети роботи були визначені такі завдання: здійснити статистичну оцін-

Г.Л.Панфілова – доктор фарм. наук, професор кафедри організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

О.В.Доровський – доктор екон. наук, доцент, завідувач кафедри промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

ку сукупності хворих за різними параметрами досліджень; провести частотний аналіз лікарських призначень за різними рівнями АТС-класифікаційної системи (<http://compendium.com.ua/atc>); розрахувати та провести структурний аналіз фактичного споживання ЛП хворими на гострий лімфоїдний лейкоз (ГЛЛ) та гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ); провести АВС, VEN та інтегрований АВС/VEN-аналіз показника споживання ЛП; окреслити напрямки перспективних досліджень у напрямку підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення зазначеної групи онкогематологічних хворих.

Матеріали та методи

Методом випадкової вибірки були сформовані дві умовні групи хворих на гострі форми лейкозів, що надійшли до спеціалізованих ЗОЗ (5 обласних клінічних онкологічних диспансерів України протягом 2007-2013 рр.) у стадії загострення патологічного процесу або у разі вперше виявленого ГЛЛ (I група хворих) та ГМЛ (II група). У подальшому з 267 медичних карток (МК) були відібрані ті, що у виписаному епікризі мали позначки про покращення стану хворого. Всього було відібрано 169 МК, з яких 74 (43,8%) належали хворим на ГЛЛ, а 95 (56,2%) пацієнтам з діагнозом ГМЛ.

Основним інструментарієм у проведенні досліджень стали методи КЕА. Насамперед, частотний аналіз передбачає визначення частот призначення тих чи інших найменувань ЛЗ за даними листів лікарських призначень. За даними АВС-аналізу всі ЛП розподіляються за рівнем їх витратності на три групи: А – найбільш витратні ліки (80,0% від загального споживання ЛП протягом певного часу); В – середньовитратні (15,0%); С – низьковитратні ЛП (5,0%). При VEN-аналізі у визначенні можливості включення препаратів до груп нами застосовувався формаль-

ний підхід. Так, до групи V були віднесені ЛП, що входили до складу Національного переліку ОЛЗ і ВМП (постанова КМУ від 25.03.2009 р. №333 (<http://www.ua-tenders.com>), Бюджетного переліку ЛЗ (постанова КМУ від 5.09.1996 р. №1071 «Про порядок закупівлі лікарських засобів закладами та установами охорони здоров'я, що фінансуються з бюджету» зі змінами, внесеними у відповідності до Наказів МОЗ України від 27.08.2010 р. №631, 26.04.2011 р. №170, 5.03.2012 р. №79, 7.03.2013 р. №105 (<http://www.apteka.ua>), ДФ ЛЗ того випуску, що відповідав рокам лікування хворих (<http://www.dec.gov.ua/>), та протоколів надання МД за спеціальністю «Гематологія» (МКХ-10: C91.0, C91.5 МКХ-10: C92.0, C92.4, C92.5, C93.0, C94.0, C94.2). До групи E ті найменування ЛП, що були відсутні у складі Національного переліку ОЛЗ і ВМП та присутні у всіх інших документах, а до групи N увійшли всі інші найменування ЛП [1, 2, 4]. Інтегрований АВС/VEN-аналіз споживання ЛП здійснювався як за вартісними показниками, так і за кількісними показниками по міжнародних непатентованих назвах (МНН) препаратів. За результатами КЕА споживання ЛЗ хворими на ГЛЛ та ГМЛ нами було побудовано декілька матричних проекцій, у яких кожен препарат за МНН отримував статус, а саме А/V, А/E, А/N, В/V, В/E, С/V, С/E [2, 4].

Розрахунки споживання ЛЗ здійснювалися у середніх роздрібних цінах, які визначалися за методикою, запропонованою вітчизняними вченими-організаторами [3].

Обробка статистичних даних здійснювалася за допомогою табличного процесора Microsoft Office Excel 2010 та стандартних програм прикладного статистичного аналізу Statistica 6.0 (ліцензія програмного продукту V.7. English – V.6 Russia K 892818) [5].

Результати та їх обговорення

На першому етапі досліджень нами був проведений аналіз сукупності хворих за різними параметрами (вік, стать, соціальний статус, місце постійного проживання, наявність супутніх захворювань). Встановлено, що у I та II групах хворих більше половини належали до жіночої статі (42 пацієнти або 56,8% по ГЛЛ та 55 хворих або 57,9%). Аналізуючи сукупність хворих за місцем їх постійного проживання, було встановлено, що переважна більшість пацієнтів була городянами (I група – 91,7% та у II групі – 86,7% від загальної кількості пацієнтів). У I групі питома вага (%) працюючих дорівнювала 41,67%, а у II групі – 37,8%. У цілому відсоток найбільш соціально вразливих верств населення (пенсіонери, тимчасово непрацюючі, інваліди I-II групи) складав 58,33% (ГЛЛ) та 62,2% (ГМЛ). Найбільша кількість хворих на ГЛЛ була представлена у віковій групі від 31 до 40 років (16 хворих або 21,5%), а на ГМЛ – від 61 до 70 років (24-25,3%).

Лейкоз як системне захворювання характеризується наявністю обтяжливого анамнезу хворих. Так, 64 хворих (86,5%) I групи та 81 хворий (85,3%) II групи аналізу, окрім основного аналізу, мали широкий спектр супутніх захворювань. Перші позиції за частотою відображення у МК у I групі пацієнтів займала ішемічна хвороба серця, а у II групі – артеріальна гіпертензія. Слід зазначити, що у II групі хворих налічується більше патологічних розладів здоров'я (202 патології) порівняно з хворими з I групи (144 патології).

Далі був проведений аналіз частот призначення ЛП хворим I та II групи. Всього у хворих I групи було використано 120 найменувань ЛП за МНН та здійснено 4983 лікарських призначень, що у перерахунку на од-

ного пацієнта дорівнює 67 призначенням ЛП. У II групі 132 препарати за МНН призначались лікарями 2722 рази, що на одного хворого ГМЛ складало у середньому 29 лікарських призначень. Як бачимо, частота призначень ЛП, розрахована на одного хворого на ГЛЛ, була у 2,3 рази вищою, ніж у пацієнтів з ГМЛ.

Аналізуючи частоту призначень за першим та другим рівнями класифікаційної системи АТС, нами були визначені трійки лідерів фармакотерапевтичних груп препаратів. Так, за першим рівнем класифікації по I групі хворих трійку груп-лідерів за кількістю призначень склали: L-антинеопластичні та імуномодельючі засоби (28,0% від усіх призначень по групі хворих); В – засоби, що впливають на систему крові та гемопоєз (25,59%); А – засоби, які впливають на травну систему та метаболізм (21,37%). По II групі хворих перші три позиції зайняли наступні групи препаратів: В – засоби, що впливають на систему крові та гемопоєз (27,19%); А – засоби, які впливають на травну систему та метаболізм (18,88%); L – антинеопластичні та імуномодельючі засоби (18,08%). Тобто, всього на 3 групи препаратів з 13, які представлені у АТС-класифікації, припадало у хворих на ГЛЛ 74,96%, а на ГМЛ 64,15% від загальної кількості лікарських призначень.

За другим рівнем АТС-класифікації трійку груп-лідерів у хворих на ГЛЛ склали: L01 – антинеопластичні та імуномодельючі засоби (27,09% від усіх призначень ЛП); В05 – кровозамінники та перфузійні розчини (21,07%); С01 – препарати для лікування захворювань серця (5,83%). Пацієнтам з ГМЛ найчастіше призначались препарати з наступних груп: В05 – кровозамінники та перфузійні розчини (21,16%); L01 – антинеопластичні та імуномодельючі засоби (17,78%); J01 – антибактеріальні засоби для си-

стемного застосування (9,26%). Порівнюючи частоту призначень по різних групах препаратів, можна говорити про патогенетичний характер терапії, яка проводилась хворим на гострі лейкози в 303, насамперед для проведення інтенсивних курсів ХТ з активним використанням перфузійних розчинів. Крім цього, важливе місце у лікуванні хворих приділялось усуненню побічної дії препаратів, наслідків розвитку патологічного процесу та терапії супутніх захворювань, що становлять загрозу життю пацієнтів.

У відповідності до МНН препаратів найчастіше хворим на ГЛЛ призначались такі найменування ЛП (перші три позиції): натрію хлорид р-н для інф. 0,9% 200 мл (528 призначень або 10,60% від усього по групі хворих); реосорбілакт р-н д/інф. бут. 200 мл (180 або 3,61%); натрію хлорид р-н для інф. 0,9% 400 мл (177 або 3,55%). У пацієнтів на ГМЛ трійка препаратів-лідерів виглядала наступним чином: натрію хлорид р-н для інф. 0,9% 200 мл (362 призначень або 13,30% від суми частот по групі хворих); мілдронат р-н д/ін. 10% амп. 5 мл, контурн. лан. уп., №10% (108 або 3,97%); цитозар ліофіл. пор. д/ін. 100 мг фл., з розч. в амп. 5 мл, №1 (80 або 2,94%). Цікавим є аналіз частоти призначень протипухлинних препаратів (ПП). Так, хворим на ГЛЛ найчастіше призначались препарати вінкрестину (96 призначень або 6,89% від призначень ПП). Другу позицію посіли препарати цитарабіну (69 призначень або 4,95% відповідно), а третю – меркаптопурин (57 призначень або 4,09%). У хворих на ГМЛ безумовним лідером за кількістю призначень став цитарабін (1116 призначень або 23,58%), далі з істотним відривом був представлений ідарубіцин (32 призначення або 6,5%) та доксорубіцин та третіонін (по 24 призначення або 4,88% відповідно кожен).

По I групі хворих загальний показник споживання ЛП склав 2251437,93 грн (281781,97 дол. США по курсу НБУ, що діяв на момент лікування), а у II групі – 1736304,6 грн або 35266,83 дол. США. У перерахунку на одного хворого ГЛЛ споживання ЛП становило 30424,84 грн (3807,86 дол. США), а на ГМЛ – 18276,89 грн (2287,47 дол. США). У структурі споживання ЛЗ за I групою хворих перші три позиції посідали наступні препарати: циклофосфан (циклофосфамід за МНН) пор. д/р-ну д/ін. 200 мг фл. (425385,0 грн або 18,89% від загального показника споживання ЛП); епрекс (еритропоетин) 2000 ОД/мл. амп. (219603,30 грн або 9,75%); віфенд (вориконазол), таб. п/о 200 мг №14 (210195,0 грн або 9,34%). У пацієнтів з ГМЛ найбільшу питому вагу у споживанні (перші три позиції) мали такі препарати: цитозар (цитарабін) ліофіл. пор. д/ін. 100 мг фл., з розч. в амп. 5 мл, №1 (357634,80 грн або 20,60%); заведос (ідарубіцин) капс. 10 мг фл., №1 (217150,24 грн або 12,51%); меронем пор. д/п ін. р-ну 1000 мг фл., №10 (75419,96 грн або 4,34%).

Встановлено, що у I групі хворих споживання ПП дорівнювало значенню 1089345,18 грн (14720,88 грн/особу), що складало 48,38% від загального показника споживання ЛП. У II групі хворих питома вага вартості ПП у загальному значенні показника споживання ЛЗ була порівняно вищою та складала 58,44% (1014695,94 грн або 10681,01 грн/особу) (табл. 1).

У результаті АВС-аналізу встановлено, що у структурі споживання ЛП хворими на ГЛЛ на групу А припадало 15 назв за МНН або 28 торгових назв ЛП (1786807,5 грн), на групу В – 15 ЛП або 28 торгових найменувань ЛП (352278,63 грн), на групу С – 90 ліків за МНН або 110 торгових назв ЛП (112351,80 грн). З ПП у складі групи А було представлено: 7 ЛП за МНН або 12

Таблиця 1

**Аналіз споживання хворими на лейкози лікарських засобів
з групи L01 – протипухлинні препарати**

Фармакотерапевтичні групи ЛЗ за класифікаційною системою АТС (код, назва групи), INN препаратів	Структура споживання	
	споживання, грн (ГЛЛ/ГМЛ)	питома вага, % (ГЛЛ/ГМЛ)
L01 – протипухлинні препарати <i>L01A – алкілюючі препарати</i>		
L01AA – аналоги азотистого іприту: L01AA01 – циклофосфамід	432237,00/25654,40	39,68/2,53
Всього за групою	432237,00/25654,40	39,68/2,53
<i>L01B – Антиметаболіти</i>		
L01BA – структурні аналоги фолієвої кислоти: L01BA01 – метотрексат	943,17/30,60	0,09/0,003
L01BB – структурні аналоги пурину: L01BB02 – меркаптопурин	47838,00/1700,00	4,39/0,17
L01BC – структурні аналоги піримідину: L01BC01 – цитарабін	106452,00/464150,00	9,77/45,74
Всього за групою	155233,17/465880,60	14,25/45,91
<i>L01C – алкалоїди рослинного походження та інші препарати</i>		
L01CA – алкалоїди барвінка та його аналоги: L01CA02 – вінкристин	159173,85/-	14,61/-
L01CB – похідні подофілотоксину: L01CB01 – етопозид	47130,00/25578,00	4,33/2,52
Всього за групою	206303,85/25578,00	18,94/2,52
<i>L01D – протипухлинні антибіотики</i>		
L01DB – антрацикліни: L01DB01 – доксорубіцин	187944,00/108483,00	17,25/10,69
L01DB02 – даунорубіцин	28680,96/-	2,63/-
L01DB06 – ідарубіцин	14849,40/301296,84	1,36/29,69
L01DB07 – мітоксантрон	-/34399,62	-/3,39
Всього за групою	231474,36/444179,46	21,24/43,77
<i>L01X – інші протипухлинні препарати</i>		
L01XX – інші антинеопластичні препарати: L01XX14 – третиноїн	-/52988,00	-/5,22
Всього за групою	-/52988,00	-/5,22
L03 – імуностимулятори <i>L03A – імуностимулятори</i>		
L03AB – інтерферони: L03AB11 – пегінтерферон альфа-2а	64096,80/-	5,88/-
L03AX – інші імуностимулятори: L03AX21 – інші препарати	-/415,48	-/0,04
Всього за групою	64096,80/415,48	5,88/0,04
Всього	1089345,18/1014695,94	100/100

торгових найменувань ліків (1044871,65 грн); групи В – 2 ЛП у 2 торгових найменуваннях (43530,36 грн); С – 1 препарат за МНН у 3 торгових найменуваннях (943,17 грн).

До складу групи А у хворих на ГМЛ увійшли 11 ЛЗ за МНН у 25 торгових найменуваннях

(1375919,00 грн), групи В – 12 ЛП або 28 торгових найменувань (273159,60 грн), а до групи С – 109 ЛП по МНН або 131 торгове найменування ЛП (87226,0 грн). ПП представлені у всіх трьох групах препаратів, наприклад, до складу групи А увійшло 4 препарати за МНН (7 торгових най-

менувань, 927363,92 грн), до групи В – 3 препарати за МНН (5 торгових найменувань, 85632,02 грн), а до групи С – всього 1 препарат (1700,0 грн).

Важливою характеристикою споживання ЛП є наявність на перших сходинках АВС-аналізу препаратів протипухлинної дії.

Таблиця 2

Матриця інтегрованого ABC/VEN-аналізу споживання лікарських препаратів хворими на гострий лімфоїдний лейкоз та гострий мієлоїдний лейкоз

Група за ABC-аналізом	V (життєво необхідні) ЛЗ			E (необхідні) ЛЗ			N (другорядні) ЛЗ			Співвідношення у споживанні ЛЗ за групами V:E:N
	Кількість препаратів	Сума споживання (грн)	Питома вага (%) у витратах	Кількість препаратів	Сума споживання (грн)	Питома вага (%) у витратах	Кількість препаратів	Сума споживання (грн)	Питома вага (%) у витратах	
ГЛЛ										
A	8	1081740,12	86,95	6	661858,53	76,07	1	43209,12	31,48	61:37:2
B	6	139370,79	11,21	7	146286,09	16,82	2	66621,78	48,43	40:41:19
C	21	22934,37	1,84	52	61971,48	7,12	17	27445,65	19,99	20:56:24
Всього	35	1244045,3	100	65	870116,1	100	20	137276,5	100	55:39:6
ГМЛ										
A	5	781878,26	80,89	4	547343,96	74,93	1	44040,96	86,52	57:40:3
B	7	157663,74	16,31	5	115495,92	18,29	0	-	-	58:42:0
C	32	27098,76	2,8	59	47383,84	6,78	19	15399,16	13,48	27:55:18
Всього	44	966640,76	100	68	710223,7	100	20	59440,1	100	56:41:3

Так, за групою хворих на ГЛЛ – це циклофосамід, а за групою хворих на ГМЛ – цитарабін. З одного боку, цей факт вказує на основний напрямок у проведенні лікування, а саме проведення інтенсивних курсів ХТ, а з іншого, є матеріальним підтвердженням необхідності впровадження дієвих механізмів компенсації вартості споживання ЛП за умов дефіциту коштів у СОЗ та зубожіння населення.

За даними VEN-аналізу структури споживання ЛП встановлено наступне. До складу групи V у хворих на ГЛЛ увійшло 35 назв ЛП за МНН (1244045,28 грн), з

них на ПП припадало 7 найменувань за МНН (14 торгових найменувань, 981718,02 грн); E – 65 препаратів (870116,10 грн), з них на ПП – 3 за МНН (3 торгових найменування, 107627,16 грн), а на групу N – 20 ЛЗ (137276,55 грн).

У лікуванні хворих на ГМЛ лікарями було використано 44 препарати за МНН з групи V (966640,76 грн), з них 6 ЛП за МНН (9 торгових найменувань, 312798 грн) припадало на групу препаратів протипухлинної дії. У складі групи E налічувалося 68 ЛП (710223,72 грн), з яких 3 ЛП за МНН (5 торгових найменувань) відносилися до ПП

(194342,23 грн). У групі N було представлено 20 ЛП (59440,12 грн). Як бачимо, по обох вибірках хворих у структурі споживання ЛП у складі групи N були відсутні препарати протипухлинної дії.

Співвідношення у споживанні між препаратами V, E та N становило у хворих на ГЛЛ 55 : 39 : 6, а у пацієнтів з ГМЛ – 56 : 41 : 3, тобто більше половини витрачених на фармацевтичне забезпечення пацієнтів з ГЛЛ та ГМЛ коштів припадало на групу життєво необхідних ЛП.

Результати інтегрованого ABC/VEN-аналізу представлені у табл. 2 та 3.

Таблиця 3

Матрична проекція інтегрованого ABC/VEN-аналізу споживання лікарських препаратів хворими на гострі форми лейкозів

Групи аналізу	Питома вага препаратів з групи V		Питома вага препаратів з групи E		Питома вага препаратів з групи N	
	ГЛЛ	ГМЛ	ГЛЛ	ГМЛ	ГЛЛ	ГМЛ
Питома вага препаратів з групи A	48,05	45,03	29,39	31,52	1,92	2,54
Питома вага препаратів з групи B	6,19	9,08	6,50	6,65	2,96	0,00
Питома вага препаратів з групи C	1,02	1,56	2,75	2,73	1,22	0,89

Як бачимо за даними матриць, найбільший обсяг ресурсів по обох групах хворих припадає на споживання препаратів зі статусом А/У, а найменший – зі статусом С/У (ГЛЛ) та С/Н (ГМЛ). Тобто, у структурі споживання ЛП по обох групах хворих обсяг препаратів, які мали життєво необхідне значення за вимогами відповідної нормативно-правової бази та відносилися до високоартісних або мали високі показники частоти призначення, складає 45,03% (ГМЛ) та 48,05% (ГЛЛ). Цікавим є той факт, що у 303 у лікуванні хворих на ГМЛ не було використано жодного препарату зі статусом В/Н.

ВИСНОВКИ

1. За результатами аналізу МК хворих на ГЛЛ та ГМЛ встановлено, що більше трьох четвертих пацієнтів (86,5% та 85,3% відповідно) окрім основного діагнозу мали широкий спектр захворювань. Перші позиції за частотою відображення у МК по І групі пацієнтів посідала ішемічна хвороба серця, а у ІІ групі – артеріальна гіпертензія.

2. Під час перебування у спеціалізованих 303 у лікуванні хворих І групи лікарями було використано 120 ЛП та здійснено 4983 призначення (67 призначень на одного хворого), а хворим на ГМЛ – 2722 призначення (29 на одного пацієнта)

з використанням 132 найменувань ЛП за МНН.

3. Важливою характеристикою стану фармацевтичного забезпечення хворих є наявність серед трійки лідерів за частотою призначень препаратів з групи L – антинеопластичні та імуномодуючі засоби (ГЛЛ – 28,0%, ГМЛ – 18,88% від загальної кількості призначень за групами хворих відповідно).

4. Систематизація даних частотного аналізу лікарських призначень хворим на ГЛЛ та ГМЛ та відповідних протоколів надання МД дає змогу стверджувати, що переважна більшість лікарів використовувала препарати патогенетичної терапії. Трійку препаратів-лідерів по обох групах хворих склали препарати протипухлинної дії (І група – вінкрестин → цитарабін → меркаптопурин; ІІ група – цитарабін → ідарубіцин → третіонін).

5. Споживання ЛП хворими на ГЛЛ склало 2251437,93 грн (30424,84 грн/хворого), а на ГМЛ – 18276,89 грн (30424,84 грн/хворого). Питома вага вартості ПП становила у хворих на ГЛЛ 48,38%, а на ГМЛ – 58,44%.

6. Перші три позиції за сумою споживання ЛП посідали такі препарати: ГЛЛ – циклофосфан (циклофосфамід за МНН) → епрекс (еритропоетин) → віфенд (вориконазол) → меркаптопурин; ГМЛ – цитозар (цита-

рабін) → заведос (ідарубіцин) → меронем (меронем).

7. Важливою характеристикою споживання ЛП, визначеною за даними АВС-аналізу, є наявність на перших сходинках препаратів протипухлинної дії (І група хворих – циклофосфамід; ІІ група – цитарабін).

8. Доведено, що більше половини ресурсів, витрачених на фармацевтичне забезпечення хворих, припадало на препарати з групи V, що можна оцінити позитивно. Так, співвідношення у споживанні між препаратами V, E та N становило: І група – 55:39:6, а у пацієнтів з ГМЛ – 56:41:3.

9. Встановлено, що по обох групах хворих найбільше коштів було витрачено на споживання препаратів зі статусом А/У, а найменше – зі статусом С/У (ГЛЛ) та С/Н (ГМЛ). У лікуванні хворих на ГМЛ не було використано жодного препарату зі статусом В/Н.

10. Важливим напрямком подальших досліджень є розробка теоретико-прикладних підходів щодо формування ефективних моделей реімбурсації вартості споживання ЛП по різних групах онкогематологічних хворих, насамперед на гострі лейкози, які за життєво необхідними показниками потребують своєчасного, повноцінного забезпечення доступними ПП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б. и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / Под ред. проф. П.А.Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2000. – 80 с.
2. Немченко А.С., Косяченко К.Л., Панфілова Г.Л. Методика проведення клініко-економічного аналізу тендерних закупівель ЛЗ за державними цільовими програмами: Метод. рекомен. – Х.: НФаУ, 2011. – 26 с.
3. Немченко А.С., Косяченко К.Л., Немченко О.А. Ціни та ціноутворення на лікарські засоби: Монографія. – 2-ге вид., доп. та перероб. – Х.: Вид-во ФОП Вировець А.П. Видавнича група «Апостроф», 2012. – 304 с.
4. Панфілова Г.Л., Цурікова О.В. // Запорізький мед. журн. – 2014. – №1. – С. 35-39.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиасфера, 2003. – С. 208-216.

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ СПОЖИВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ХВОРИМИ НА ГОСТРИЙ ЛІМФОЇДНИЙ ТА МІЕЛОЇДНИЙ ЛЕЙКОЗИ В УКРАЇНІ**Г.Л.Панфілова, О.В.Цурикова, О.В.Доровський*, Ю.В.Корж****Національний фармацевтичний університет, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету****Ключові слова: гострий лімфоїдний лейкоз; гострий мієлоїдний лейкоз; клініко-економічний аналіз; фармацевтичне забезпечення хворих на лейкози*

Представлені результати аналізу споживання лікарських препаратів хворими на гострі лейкози у спеціалізованих закладах охорони здоров'я України. Хворим на гострий лімфоїдний лейкоз було здійснено практично у два рази більше лікарських призначень препаратів, ніж пацієнтам на гострий мієлоїдний лейкоз. Встановлено, що у структурі споживання препаратів домінували ті найменування, які використовуються у патогенетичному лікуванні гострих лейкозів. Так, протипухлинні препарати входили до трійки лідерів як за частотою лікарських призначень, так і за сумою споживання препаратів. Більше половини ресурсів було витрачено на споживання препаратів, що є життєво необхідними за вимогами нормативно-правової бази, яка регулює питання організації лікувального процесу та фармацевтичного забезпечення онкогематологічних хворих. Враховуючи той факт, що переважна кількість хворих належала до соціально вразливих груп населення, впровадження дієвих механізмів компенсації вартості споживання високоартісних препаратів протипухлинної дії виглядає як основний напрямок підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення онкогематологічних хворих.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ БОЛЬНЫМИ ОСТРЫМ ЛИМФОИДНЫМ И МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗАМИ В УКРАИНЕ**А.Л.Панфилова, О.В.Цурикова, А.В.Доровской*, Ю.В.Корж****Национальный фармацевтический университет, Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета****Ключевые слова: острый лимфоидный лейкоз; острый миелоидный лейкоз; клинико-экономический анализ; фармацевтическое обеспечение больных лейкозами*

Представлены результаты анализа потребления лекарственных препаратов больными острыми лейкозами в специализированных учреждениях здравоохранения Украины. Больным острым лимфоцитарным лейкозом было сделано практически в два раза больше врачебных назначений препаратов, чем больным острым миелоидным лейкозом. Установлено, что в структуре потребления препаратов доминировали те наименования, которые используются в патогенетическом лечении острых лейкозов. Так, противоопухолевые препараты входили в тройку лидеров как по частоте врачебных назначений, так и по сумме потребления препаратов. Более половины ресурсов было затрачено на потребление препаратов, которые являются жизненно необходимыми в соответствии с требованиями нормативно-правовой базы, которая регулирует вопросы организации лечебного процесса и фармацевтического обеспечения онкогематологических больных. Учитывая тот факт, что подавляющее большинство больных относится к социально незащищенным группам населения, введение действенных механизмов компенсации стоимости дорогих противоопухолевых препаратов представляется как основное направление повышения эффективности фармацевтического обеспечения онкогематологических больных.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Тел. (572) 67-91-70. E-mail: panf-al@ukr.net.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 23.09.2015 р.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”

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

2. Відповідальність за достовірність та оригінальність матеріалів несуть автори.

3. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 6 сторінок), присвячені проблемам клінічної фармації. Перевага в опублікуванні надається статтям з клінічної фармакології, фармацевтичної опіки, фармакоекономіки, лабораторної діагностики та біофармацевтичних досліджень. Сторінки журналу надаються також матеріалам з клінічної токсикології, експериментальної фармакології, побічної дії ліків та фармакотерапії.

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

4. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті:

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

4.2. Матеріали та методи (Пацієнти та методи).

4.3. Результати та їх обговорення. Містять результати досліджень, зроблених автором.

4.4. Висновки.

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

5. Стаття супроводжується трьома рефератами українською, російською та англійською мовами у вигляді розширеної анотації обсягом 200-220 слів. Реферати повинні містити індекс УДК, назву статті, ініціали та прізвища всіх авторів, назву установ (-и).

Оскільки реферати виконують функцію незалежного від статті джерела інформації, вони мають бути інформативними (не містити лише загальні фрази), змістовними, структурованими (повторювати логіку опису результатів у статті), лаконічними і чіткими, з переконливими формулюваннями. Реферат англійською мовою має бути оригінальним (не бути калькою українсько- або російськомовного варіанту).

6. Автори одночасно надають до редакції англійськомовний текст статті для розміщення на сайті НФаУ (відповідальність за якість викладення матеріалів англійською мовою несуть автори).

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

8. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

9. Рисунки та підписи до них виконують окремо один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а в разі необхідності – верх і низ.

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

11. Список літератури оформляється відповідно до «The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers» (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/?amp=&depth=2>).

11.1. Перелік літератури повинен містити публікації за останні 10 років. Більш ранні публікації допускаються лише в особливих випадках.

11.2. В оригінальних роботах цитують не більше 15 праць, а в оглядах – до 50.

11.3. До переліку літератури не включаються роботи, які ще не були надруковані.

11.4. Перелік літератури друкується на окремому аркуші.

11.5. У рукопису відсилки на літературу даються у квадратних дужках згідно зі списком літератури.

11.6. Нумерація джерел у переліку літератури здійснюється в алфавітному порядку.

11.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються в хронологічному порядку стосовно дати їх публікації.

11.8. На кожному роботі у переліку літератури повинна бути зроблена відсилка в тексті рукопису.

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

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

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

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

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

16. Автори повинні укласти «Авторський договір про передачу невиключних майнових прав на наукову статтю» та надати його в оригінальному варіанті з підписами всіх авторів (<http://nuph.edu.ua/zhurnal-klinichna-farmaciya/>).

17. Автори повинні зареєструватися на сайті Видавничого центру НФаУ (<http://www.journals.nuph.edu.ua/>) та здійснювати подання статті також через сайт.

18. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.

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

20. Статті, відслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання зауважень.

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

22. Першочерговість при опублікуванні надається англійським статтям.

Доклінічні дослідження



UDC 615.225.3: 616.14-007.63: 612.135

THE STUDY OF THE ACTION OF THE THICK EXTRACT FROM THE LEAVES OF *CORYLUS AVELLANA* ON THE VASCULAR TISSUE PERMEABILITY

*L.M.Maloshtan, G.S.Kalenichenko, O.V.Dorovsky**

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

Key words: extract from the leaves of Corylus avellana; medicinal plants; varicose veins; capillary resistance activity

The study of the action of the thick extract from the leaves of Corylus avellana on the vascular tissue permeability of the rat's skin has been conducted. The effect of the thick extract from the leaves of Corylus avellana on the vascular tissue permeability in rats has been assessed by the time of papules colouring (the animals' skin at the site of phlogogenic substances injection) in seconds. As phlogogens formalin, histamine, protein, which have different mechanisms of action on the capillary permeability, have been used. In the group where the extract studied was introduced in its conditional therapeutic dose of 60 mg/kg the decrease of the vascular permeability induced by phlogogenic substances was observed. It has been determined that the extract has the most pronounced vessel strengthening effect in the experiment with histamine where papules colouring is 1.9 times slower compared to the control group. In comparison with eskuvit this value approaches 1. Taking into consideration the mechanism of the histamine action we can suggest that the extract from the leaves of Corylus avellana under research exhibits a pronounced effect on permeability of capillaries and microcirculation. The extract showed a moderate effect against the background of formalin and protein inflammation, but this index exceeded the index in the group with eskuvit by 170 seconds against the background of formalin inflammation. The results obtained indicate the presence of the capillary resistance action, and it is the cause for further research of the efficiency of the extract in the experimental pathology.

Varicose veins disease of the lower limbs is one of the most common cardiovascular diseases that progresses constantly, resulting in severe trophic changes with subsequent disturbance of the central hemodynamics and heart failure [2]. One of the major pathogenic links of varicose veins is disorder of the venous outflow; as a result of it venous hypertension occurs. Increased venous pressure causes adhesion of leukocytes to the endothelium of capillaries and the subsequent migration into the tissues. There is a gradual increase in capillary permeability and development of the tissue edema. Activated leukocytes release proteases and free radicals that cause damage of the endothelium of capillaries with development of significant disturbances in the microcirculation system and degradation of collagen

fibres of a venous wall. As a result, an aseptic inflammation of the vein wall develops [9, 10].

Nowadays there is an urgent search for the substances that can inhibit the inflammatory process, and they should be based on the plant origin. A promising material is *Corylus avellana*, which is used in the folk medicine for varicose ulcers, capillary hemorrhages, gastrointestinal bleedings and other diseases [6]. According to the literature sources *Corylus avellana* contains phenolic compounds, which can cause of the anti-inflammatory and anti-edema action, reduce venous congestion of the capillaries, improve venous circulation, decrease the permeability of vascular walls and strengthen the capillaries [1, 4, 6].

Since one of the mechanisms of inflammation is increase in the vascular permeability, the aim of

our research was to study the effect of the thick extract from the leaves of *Corylus avellana* on the vascular tissue permeability in rats against the background of the inflammation process of various origins (with the help of the method by P.P.Golikov, 1964) [3].

Materials and Methods

The study object was the thick extract from the leaves of *Corylus avellana*, obtained at the Department of Chemistry of Natural Compounds of the National Pharmaceutical University under the supervision of professor Khvorost O.P. All studies were performed on 24 white outbred rats weighing 180-200 g with 6 rats in each group. The animals received standard food according to the current regulations [5]. They were treated according to the rules of the "European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and scientific purposes" (Strasbourg, 1986).

The animals were divided into the following groups: Group 1 – is the control pathology treated with

L.M.Maloshtan – Doctor of Biology, professor, head of the Department of Physiology and Human Anatomy of the National University of Pharmacy (Kharkiv)

O.V.Dorovsky – Doctor of Economics, associate professor, head of the Department of Industrial Pharmacy and Economics of the Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals at the National University of Pharmacy (Kharkiv)

Table

The effect of the thick extract from the leaves of *Corylus avellana* on the vascular tissue permeability by Golikov P.P. method, 1964 (n=24)

The experimental conditions	Dose, mg/kg	Index	The time of the rats' skin staining under the action of phlogogenic agents, s		
			Formalin	Protein	Histamine
The control pathology	-	Tc	504±27	95±3	124±10
The thick extract of <i>Corylus avellana</i> (once)	60	Td	531±7#	104±5	150±6 ^{#/°}
		VPDI, %	0.2	9	17
The thick extract of <i>Corylus avellana</i> (5 days)	60	Td	820±17 ^{*/°/°}	126±10*	241±34*
		VPDI, %	38.5	25	48.5
Eskuvit (once)	10	Td	650±41*	118±11*	238±21*
		VPDI, %	23	19	47

Notes:

1) * – statistically significant differences compared to the control pathology, $p < 0.05$;

2) # – statistically significant differences compared to eskuvit, 10 mg/kg, $p < 0.05$;

3) ° – statistically significant differences compared to the thick extract of *Corylus avellana* (once), 60 mg/kg, $p < 0.05$;

4) VPDI – is decrease of the vascular permeability index;

5) Tc – is the average time of appearance of colouring in the rats of the positive control group, s;

6) Td – is the average time of appearance of colouring in the rats treated with the thick extract of *Corylus avellana* and eskuvit, s.

distilled water; Group 2 – is the group of the animals received the extract from the leaves of *Corylus avellana* studied in its conditionally therapeutic dose of 60 mg/kg according to the clinical regimen (once); Group 3 – is the group of the animals received the extract in its conditionally therapeutic dose of 60 mg/kg in the medical and preventive regimen (for 5 days), Group 4 – is the group of the animals received the reference drug – eskuvit tablets (the active ingredient: 0.04 g of the dry extract of horse chestnut fruits equivalent to the content of 50% escin manufactured by "Halychpharm", Ukraine). The reference drug was administered in the dose of 10 mg/kg calculated with reference to the daily human dose according to Rybolovlev [8].

The test procedure of the vascular tissue permeability was reproduced as follows: the rats weighing 170-220 g were anesthetized by the solution of thiopental in the dose of 35 mg/kg, fixed on the operating table with a belly up, cut hair on the abdomen. The vein was uncovered on the right rear paw and 1% solution of trypan

blue was injected in the dose of 2 ml/kg. In 10 min after the intravenous injection of the dye into the abdominal region in the volume of 0.02 ml the following phlogogenic substances were injected intradermally: undiluted egg white, 3% formalin and 0.1% solution of histamine. The animals were treated intragastrically with the thick extract of *Corylus avellana* in the dose of 60 mg/kg and the reference drug – eskuvit tablets in the dose of 10 mg/kg within 5 days. The last dose was injected on the day of the experiment 40 min before the testing. A separate group of animals received the extract studied in the dose of 60 mg/kg 40 min before the testing. The effect of the thick extract from the leaves of *Corylus avellana* on the vascular tissue permeability in rats has been assessed by the time of papules colouring (the animals' skin at the site of phlogogenic substances injection) in seconds.

Efficacy of the extract studied on the vascular tissue permeability on the background of its damage by inflammatory agents was assessed compared to the control pathology and the effect of the re-

ference drug. The vascular permeability decrease index (VPDI) of drugs was calculated [3].

The statistical data processing was conducted using the Statistica 6.0 software package. Statistical analysis was performed using the Newman-Keuls test for the significance level of $P < 0.05$.

Results and Discussion

The state of the vascular permeability in the control pathology group was characterized by the following data: the fastest stained skin where protein was introduced (95 s); stained skin after the injection of histamine appeared later (124 s), then there was the formalin (504 s) papule (Table).

According to the literature sources different phlogogenic substances have different mechanisms of action on the capillary permeability. The action of histamine and protein develops quickly because they act on cells releasing inflammatory mediators (histamine, serotonin and kinin), and it causes microcirculatory disorders. The action of formalin develops slowly and is due to its effects on the endothelium of capillaries; as a re-

sult, its ability to pass water and plasma proteins increases [7].

Under the effect of the sample of the *Corylus avellana* extract introduced once the reduction of the time of papules colouring was insignificant compared to the control. In the group received the extract studied for 5 days the decrease of the vascular permeability induced by phlogogenic substances was observed. The thick extract from the leaves of *Corylus avellana* showed the most pronounced vascular restorative effect during the experiment with histamine where papules colouring was 1.9 times slower compared to the control group, and in the group with protein – 1.3 times slower in comparison with the control pathology. In comparison with eskuvit these values approached 1. In the group with formalin they were 1.6 times slower compared to the control pathology group, and this index exceeded the index of the eskuvit group by 170 s.

Taking into consideration the mechanism of action of the phlogogens used we can suggest that

the extract from the leaves of *Corylus avellana* studied in the medical and preventive regimen exhibits the pronounced effect on permeability of capillaries and microcirculation. Based on these results the conclusion can be made that the extract reduces permeability, restores microcirculation and exhibits the capillary protective action, which is not inferior to the action of the reference drug eskuvit by intensity, and against the background of formalin inflammation even exceeds it. Thus, the extract studied is able to strengthen capillary walls.

CONCLUSIONS

It has been found that under the effect of the thick extract from the leaves of *Corylus avellana* in the medical and preventive regimen the time of papules colouring induced by all phlogogenic substances reduces. The most pronounced vessel strengthening effect of the thick extract was revealed during the experiment with histamine where papules colouring was 1.9 times slower compared to the control pathology group.

During the experiment with protein it was 1.3 times slower in comparison with the control pathology. In comparison with eskuvit these values approached 1. During the experiment with formalin papules colouring was 1.6 times slower compared to the control pathology group, and this index exceeded the index of the eskuvit group by 170 s. Therefore, taking into consideration the mechanism of action of phlogogenic substances we can suggest that the extract from the leaves of *Corylus avellana* under research exhibits the most pronounced effect on permeability of capillaries and microcirculation, as well as reveals the protective action on the endothelium of capillaries. Based on these results the conclusion can be made about the presence of the capillary protective action and positive effects on the vascular tissue permeability of the thick extract from the leaves of *Corylus avellana* in rats, and it is the reason for the further study of the effectiveness of the extract under conditions of the experimental pathology.

REFERENCES

1. Азарова О.В., Галактионова Л.П. // Химия растит. сырья. – 2012. – №4. – С. 61-78.
2. Беленцов С.М., Эктова М.В., Попов А.Н. // Флебологический журнал. – 2006. – №27. – С. 11-14.
3. Голиков П.П. // Фармакол. и токсикол. – 1964. – №6. – С. 742-743.
4. Гонтова Т.М., Хворост О.П., Беліков В.В. та ін. // Фармац. журн. – 1995. – №6. – С. 65-66.
5. Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Использование в эксперименте. – К.: Высш. шк., 1983. – 382 с.
6. Мовсумов И.С., Юсифова Д.Ю., Гараев Э.А. // Химия растит. сырья. – 2013. – №4. – С. 259-261.
7. Регода М.С., Бойчук Т.С., Бондаренко Ю.І., Регода М.М. Запалення – типовий патологічний процес. – 2-ге вид., доп. та перероб. – Львів, 2013. – 148 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. Vuján J., Pascual G., Bellón J.M. // Phlebolympol. – 2008. – Vol. 15, №4. – P. 123.
10. Raffetto J.D., Khalil R.A. // Phlebol. – 2010. – Vol. 23, №10. – P. 85-98.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ЛІЩИНИ ЗВИЧАЙНОЇ НА СУДИННО-ТКАНИННУ ПРОНИКНІТЬ*Л.М.Малоштан, Г.С.Каленіченко, О.В.Доровський***Національний фармацевтичний університет, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету***Ключові слова: екстракт з листя ліщини звичайної; лікарські рослини; варикозна хвороба; капіляррозміцнююча активність*

*Досліджено вплив густого екстракту з листя ліщини звичайної (*Corylus avellana*) на проникність капілярів шкіри щурів. Вплив густого екстракту з листя ліщини на судинно-тканинну проникність у щурів оцінювали за часом забарвлення папул шкіри тварин у місці ін'єкції флогогенних речовин у секундах. В якості флогогенів застосовували формалін, гістамін, білок, які мають різні механізми дії на проникність капілярів. У тварин, яким вводили досліджуваний екстракт в умовно-терапевтичній дозі 60 мг/кг, спостерігалось зменшення судинної проникності, викликані усіма флогогенними речовинами. Визначено, що найбільш виражений судиннозміцнюючий ефект екстракт проявив відносно гістамінового запалення, де фарбування папули було в 1,9 рази повільніше порівняно з контрольною групою, а порівняно з ескувітом даний показник наближався до 1. Враховуючи механізм дії гістаміну, можна припустити, що досліджуваний екстракт виявляє виражену дію на проникність капілярів та мікроциркуляцію. Відносно формалінового та білкового запалення екстракт проявив помірний ефект, однак перевищив показник у групі ескувіту на 170 с в умовах формалінового запалення. Отримані дані свідчать про наявність капіляррозміцнюючої дії, що є приводом для подальшого дослідження ефективності екстракту за умов експериментальної патології.*

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ ЛЕЩИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ НА СОСУДИСТО-ТКАНЕВУЮ ПРОНИЦАЕМОСТЬ*Л.Н.Малоштан, А.С.Калениченко, А.В.Доровской***Национальный фармацевтический университет, Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета***Ключевые слова: экстракт из листьев лещины обыкновенной; лекарственные растения; варикозная болезнь; капилляроукрепляющая активность*

*Исследовано влияние густого экстракта из листьев лещины обыкновенной (*Corylus avellana*) на проницаемость капилляров кожи крыс. Влияние густого экстракта из листьев лещины на сосудисто-тканевую проницаемость у крыс оценивали по времени окрашивания папул кожи животных в месте инъекции флогогенных веществ в секундах. В качестве флогогенов применяли формалин, гистамин, белок, которые имеют разные механизмы действия на проницаемость капилляров. В группе животных, которым вводили исследуемый экстракт в условно-терапевтической дозе 60 мг/кг, наблюдалось уменьшение сосудистой проницаемости, вызванной всеми флогогенными веществами. Определено, что наиболее выраженный сосудодукрепляющий эффект экстракт проявил относительно гистаминового воспаления, где окраска папулы была в 1,9 раза медленнее по сравнению с контрольной группой, а по сравнению с эскувитом данный показатель приближался к 1. Учитывая механизм действия гистамина, можно предположить, что исследуемый экстракт оказывает выраженное действие на проницаемость капилляров и микроциркуляцию. Относительно формалинового и белкового воспаления экстракт проявил умеренный эффект, однако превысил показатель в группе эскувита на 170 с в условиях формалинового воспаления. Полученные данные свидетельствуют о наличии капилляроукрепляющего действия, что является поводом для дальнейшего исследования эффективности экстракта в условиях экспериментальной патологии.*

Address for correspondence:

12, Melnikov Str., Kharkiv, 61002, Ukraine.

Tel. (57) 706-30-73. E-mail: physio@nuph.edu.ua.

National University of Pharmacy

Received in 23.09.2015

UDC 615.276.015

A COMPARATIVE STUDY OF THE ANALGESIC AND ANTIPYRETIC EFFECT OF THE INTERLEUKIN-1 RECEPTORS RECOMBINANT ANTAGONIST

Ye.M.Kovalenko

Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals at the National University of Pharmacy

Key words: raleukin; acetic acid writhings; milk fever; antipyretic; analgesic effect

In recent years the special attention is focused on the problem of creation of effective and safe anti-inflammatory drugs and their introduction into medical practice. According to the modern concepts the activation of cytokines is one of the inflammatory process triggers. Thus, correction of quantitative, qualitative and functional disorders of cytokine regulation, in particular by blocking the receptors that are sensitive to cytokines, such as interleukin-1 (IL-1), is one of the promising areas of the modern anti-inflammatory therapy. The article presents the results of the comparative experimental study of the analgesic and antipyretic properties of raleukin IL-1 receptors recombinant antagonist. It has been found that on the model of acetic acid writhings in mice raleukin exhibits a moderate analgesic activity, which is considerably inferior to analgin. However, it should be noted that raleukin – has shown the analgesic effect in the dose of 3 mg/kg, which is 17 times less than the dose of the reference drug. On the model of milk fever in rats raleukin has shown the expressed antipyretic effect in the preventive mode of introduction and the moderate one in the therapeutic mode. The difference in the intensity of the antipyretic activity of the drug in the various modes of introduction can probably be explained by the fact that during the therapeutic mode we deal with the consequences of the IL-1 proinflammatory effect as the result of the cytokine cascade launch; therefore, IL-1 receptor blocking in this case does not affect the intensity of the current process. And the preventive introduction of raleukin allows to delay the launch of the cytokine cascade. The pharmacological properties of raleukin determined allow to consider this drug to be a promising anti-inflammatory agent. It is reasonable to conduct further a profound experimental study with the aim to determine the peculiarities of its therapeutic effect.

It is known that despite the success achieved in the treatment of inflammatory diseases their pharmacotherapy is still an acute problem of the contemporary medicine [5, 6].

Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the drug groups widely used for treating inflammations. However, despite their undoubted clinical efficacy NSAIDs exhibit a number of serious side effects greatly limiting their use in clinics [1, 9]. Typical side effects of NSAIDs are associated with the mechanism of action of this group of drugs, and avoiding them is almost impossible [9, 13]. Therefore, in recent years a special attention is drawn to the problem of creation of effective and safe anti-inflammatory drugs, which would have the mechanism of action differing from the traditional anticyclooxygenase one with the impact on all stages of development of the in-

flammatory process and would be deprived of the most common complications of modern NSAIDs, as well as their introduction into medical practice [6, 10].

According to the modern concepts the activation of cytokines is one of the inflammatory process triggers. Cytokines promotes the release of lysosomal enzymes and biologically active substances, which exhibit the prooxidant action, and contribute to the dissociation processes of oxidative phosphorylation and tissue respiration, resulting in imbalance of the cellular metabolism and destruction of cells [6, 8, 10].

Cytokines also intensify the arachidonic acid conversion cascade and the synthesis of eicosanoids, which are mediators of inflammation, and in their turn, contribute to the further formation of cytokines and free radicals [4, 7, 12]. Hence, there is a vicious circle, which can be broken with the help of drugs

with the major effect of inhibition of cytokines, particularly interleukin-1 (IL-1). Therefore, correction of quantitative, qualitative and functional disorders of cytokine regulation, in particular by blocking the receptors that are sensitive to cytokines, such as interleukin-1 (IL-1), is one of the promising areas of the modern anti-inflammatory therapy [3, 4, 8, 11, 15].

Considering the fact that one of the important characteristics of IL-1 is pyrogenicity and taking into account the certain role of IL-1 in formation of the pain reaction [6, 11] the aim of the work was to conduct a comparative experimental study of analgesic and antipyretic properties of the original recombinant receptor antagonist IL-1 raleukin obtained at the St. Petersburg State Research Institute of Highly Pure Biopreparations (Russian Federation).

Materials and Methods

The analgesic activity of raleukin was studied on the model of acetic acid writhings in mice. The

Table 1

The study of the analgesic activity of raleukin on the model of acetic writhings in mice (n=6)

Conditions of the experiment	Dose, mg/kg	Number of writhings for 20 min of the experiment	Analgesic activity, %
Control pathology	–	19.7±1.6	–
Raleukin	3	15.1±1.2*/**	23.5
Analgin	50	8.6±1.4*	56.3

Notes:

1) * – deviation of the index is significant in relation to the control pathology $p \leq 0.05$;

2) ** – deviation of the index is significant in relation to analgin $p \leq 0.05$;

3) n – the number of animals in the group.

reference drug was metamizole sodium (analgin). It is recommended by the State Expert Centre of MoH of Ukraine as a reference drug for study the analgesic activity of potential non-narcotic analgesics [2].

The experimental animals were divided into three groups: the first group was the control mice treated with 0.7% solution of acetic acid introduced intraperitoneally in the amount of 0.1 ml per 10 g of the body weight; the second group of animals received raleukin subcutaneously 30 min prior to the introduction of algogen in the dose of 3 mg/kg determined in the previous studies; the third group of mice received analgin intramuscularly 30 min prior to the introduction of algogen in the dose of 50 mg/kg. This dose is ED_{50} by the analgesic effect [2, 5].

When introducing the solution of acetic acid the animals had “writhings” – spasmodic contractions of abdominal muscles accompanied with stretching of hind limbs and back arching [2]. The number of writhings was counted for 20 min. The analgesic activity of the substances studied was determined by the difference in the number of writhings in the experimental and control groups.

The antipyretic properties of raleukin were determined on the model of milk fever in rats. The reference drug was diclofenac sodium. It is a classic anti-inflammatory drug with a marked antipyretic activity [2].

The peculiarities of the antipyretic action of the drugs under research were determined in the preventive and therapeutic mode. Laboratory animals were divided into the following groups (5 rats each): the first – the group of the control pathology, the animals of the second group were introduced subcutaneously a single dose of 3 mg/kg of raleukin, the animals of the third group were introduced intramuscularly diclofenac sodium in the dose of 8 mg/kg [2, 5].

In the preventive mode raleukin and the reference drug were introduced 1 hour prior to the introduction of a pyrogen. In the therapeutic mode the drugs under research were introduced at the fever maximum, i.e. in 2 hours after introduction of a pyrogenic substance.

The body temperature of animals was measured by entering a TSM-2 thermometer into the rectum with the electrode depth of 0.5 cm q.h. for 5 hours after the drug introduction. The antipyretic activity was determined by the difference in the body temperature of rats of the experimental group and the control pathology group and was expressed in percentage.

The study was performed on 30 mature white male rats weighing 180-260 g and 18 white male mice weighing 15-24 g grown in the breeding nursery of the vivarium of the Central Research Laboratory at the National University of Pharmacy certified by the Sta-

te Expert Centre of MoH of Ukraine. The work with animals was carried out under “The ethics of research involving animals” approved by the provisions of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes” and the resolution of the First National Congress on Bioethics.

In the case of accounting results in the form of mean \pm standard error the statistical reliability of intergroup differences was calculated by Student t-test with Bonferroni correction.

Results and Discussion

The results are given in Table 1.

The number of writhings in the control pathology group of animals after introduction of acetic acid solution was 19.7 ± 1.6 . On the background of raleukin the number of writhings significantly reduced by 1.3 times compared to the control pathology group and was 15.1 ± 1.2 . When using analgin the number of writhings reduced by 2.3 times to 8.6 ± 1.4 , being significantly less than in mice treated with raleukin.

As shown by the results of the experiment, the analgesic effect of raleukin was equal to 23.5%. However, the drug under research was about twice worse than analgin with the analgesic activity of 56.3%.

When studying the antipyretic properties of raleukin in the preventive mode of introduction one hour after introduction of a pyrogenic substance the increase of the body temperature by 0.8-1.2°C was registered in all groups of the experimental animals (1.2°C – in the control pathology group of animals, 0.8°C – in the groups of animals received the drugs under research).

After the second hour the further increase of the animals' body temperature was observed: in the control group of animals – by 1.8°C; in the group of animals received raleukin – by 1.2°C; in the group of animals received diclofenac so-

Table 2

Dynamics of the antipyretic activity of raleukin in the preventive mode of introduction (n=5)

Experimental conditions	Control pathology		Raleukin, 3 mg/kg		Diclofenac sodium, 8 mg/kg	
	T°C	ΔT	T°C	ΔT	T°C	ΔT
Initial background	38.1±0.4	-	38.2±0.5	-	38.1±0.3	-
1 st hour	39.3±0.6**	1.2	39.0±0.4**	0.8	38.9±0.5**	0.8
2 nd hour	39.9±0.5*/**	1.8	39.4±0.5	1.2	39.7±0.2*/**	1.6
3 rd hour	41.2±0.3*	3.1	39.9±0.3*	1.7	41.0±0.5*	2.9
4 th hour	41.5±0.4*	3.4	40.4±0.2*/•	2.2	41.3±0.3*	3.2
5 th hour	40.9±0.2*	0.6	39.0±0.4**	1.4	40.1±0.4*/**	1.2
Antipyretic effect, %	-		63.6		37.5	

Notes:

- 1) * – deviation of the index is significant in relation to the initial temperature (the initial background), $p \leq 0.05$;
- 2) ** – deviation of the index is significant in relation to the temperature at the fever maximum (the 4th hour), $p \leq 0.05$;
- 3) • – deviation of the index is significant in relation to diclofenac sodium, $p \leq 0.05$;
- 4) n – the number of animals in the group.

dium – by 1.6°C. In three hours the increase of temperature by 3.1°C was registered in the control pathology group of animals. The groups of animals preventively receiving raleukin and diclofenac sodium also experienced an increase of the body temperature, but the temperature was significantly lower than in the control animals by 1.7°C and 2.1°C, respectively. Thus, introduction of raleukin helps to reduce the body temperature of animals at the fever maximum by 1.4°C, and introduction of diclofenac sodium – by 1°C compared to the same index in the control pathology group.

According to the data of Table 2 the fever maximum in all three groups of the experimental animals was observed at the end of the fourth hour after introduction

of a pyrogen. The temperature of animals in the groups treated with the drugs under research was significantly different from the body temperature of the control animals by 2°C and 2.2°C, respectively.

At the end of the study (in five hours) the temperature of all experimental rats decreased by 0.6–1.4°C compared to the fever maximum temperature, but the temperature of the control pathology group and animals treated with diclofenac sodium significantly differed from the initial background. The temperature of animals treated with raleukin was 39°C, and it was significantly less than the temperature of the control pathology group. The average temperature of the animals received diclofenac sodium was higher than that

of the previous group (40.1°C) and significantly differed from the initial background.

Thus, the average antipyretic activity of raleukin in the preventive mode (63.6%) exceeded 1.7 times the same index of diclofenac sodium (37.5%).

In the therapeutic mode of introduction the fever maximum was observed in three hours after the pyrogen introduction. All three groups of the experimental animals had a significant increase of the body temperature by 2.3–3.1°C. After the fourth hour the body temperature of the experimental animals in all groups started to decrease, but the significant changes in temperature compared to the temperature of the fever maximum were observed in the group of animals recei-

Table 3

Dynamics of the antipyretic activity of raleukin in the therapeutic mode of introduction (n=5)

Experimental conditions	Control pathology		Raleukin, 3 mg/kg		Diclofenac sodium, 8 mg/kg	
	T°C	ΔT	T°C	ΔT	T°C	ΔT
Initial background	38.6±0.3	-	38.8±0.5	-	38.8±0.4	-
3 rd hour	41.7±0.2*	3.1	41.2±0.3*	2.4	41.1±0.5*	2.3
4 th hour	41.5±0.4*	0.2	40.9±0.2*	0.3	40.3±0.3*	0.8
5 th hour	41.3±0.3*	0.4	40.5±0.1*/•	0.7	39.3±0.4**	1.8
Antipyretic effect, %	-		29.2		78.3	

Notes:

- 1) * – deviation of the index is significant in relation to the initial temperature (the initial background), $p \leq 0.05$;
- 2) ** – deviation of the index is significant in relation to the temperature at the fever maximum (the 3rd hour), $p \leq 0.05$;
- 3) • – deviation of the index is significant in relation to diclofenac sodium, $p \leq 0.05$;
- 4) n – the number of animals in the group.

ved diclofenac sodium. The control pathology group and rats received raleukin had only a tendency to the temperature reduction (Table 3).

In five hours the significant temperature reduction was registered in both groups received the drugs under research, but the temperature in the diclofenac sodium group decreased by 2.5 times more than of the ARIL-1 group, and its value was close to the initial background. The group of rats treated with ARIL-1 had also the temperature reduction, but the average temperature at the end of the study was significantly different from the initial temperature (1.7°C).

Raleukin (29.2%) was 2.7 times inferior to diclofenac sodium (78.3%) by its average antipyretic activity in the therapeutic mode of introduction.

The studies have shown that the antipyretic effect of raleukin depends on the drug introduction

mode. In the preventive mode of introduction raleukin greatly exceeded the reference drug, its activity was 63.6%, while the activity of diclofenac sodium was 37.5%. On the contrary, in the therapeutic mode raleukin was inferior to the reference drug. Its activity was 29.2%, while sodium diclofenac showed a significant antipyretic effect (78.3%), which was twice better than the action of raleukin in this mode.

CONCLUSIONS

Thus, it has been determined on the model of acetic acid writhings in mice that raleukin exhibits a moderate analgesic activity, which is considerably inferior to the one of the reference drug. However, it should be noted that raleukin has shown the analgesic effect in the dose of 3 mg/kg, which is 17 times less than the dose of analgin (50 mg/kg).

On the model of milk fever in rats raleukin has shown the ex-

pressed antipyretic effect in the preventive mode of introduction and the moderate one in the therapeutic mode. The difference in the intensity of the antipyretic activity of the drug in the various modes of introduction can probably be explained by the fact that during the therapeutic mode we deal with the consequences of the IL-1 proinflammatory effect as the result of the cytokine cascade launch; therefore, IL-1 receptor blocking in this case does not affect the intensity of the process, which has already started. And the preventive introduction of raleukin allows to delay the launch of the cytokine cascade [5, 6].

The pharmacological properties of raleukin determined allow to consider this drug to be a promising anti-inflammatory agent. It is reasonable to conduct further a profound experimental study with the aim to determine the peculiarities of its therapeutic effect.

REFERENCES

1. Balabanova R.M. // *Modern Rheumatol.* – 2011. – №1. – P. 58-62.
2. Bikkinina G.M., Safuanov A.R. // *Young scientist.* – 2015. – №7. – P. 269-272.
3. Braddock M., Quinn A. // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2004. – №3. – P. 330-339.
4. Charles A., Dinarello M.D. // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, №10. – P. 732-734.
5. Ketlinskii S.A., Simbritsev A.S. *Cytokines.* – S.Pb.: Foliant publishing house LTD, 2008. – 552 p.
6. Khairova D.N. // *Bull. of med. Internet conferences.* – 2014. – Vol. 4, №4. – P. 382.
7. Kovalenko E.M. *Pharmacological study of anti-inflammatory activity of interleukin-1 receptors antagonist (ARIL-1): extended abstract of dissertation for the degree of Doctor of Pharmacy, speciality 14.03.05 – Pharmacology.* – Kh., 2009 – 19 p.
8. Kuryata V.A., Lysunets T.K., Zaychenko A.V., Cherkasova A.V. *The pain and the problem of the safety of NSAIDs: A monograph.* – Dnepropetrovsk: Herda, 2014. – 84 p.
9. Mamchur V., Podpletnya E., Makarenko O. et al. // *J. of Pharmacol. and Pharmacy.* – 2005. – №4. – P. 3-17.
10. Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Diatroptov M.A. et al. // *Sci.-pract. Rheumatol.* – 2010. – №2. – P. 71-82.
11. *Preclinical studies of drugs: Guidelines / Ed. by the corresponding member of the Academy of Medical Sciences of Ukraine O.V. Stefanov.* – K.: Avitsenna, 2001. – 528 p.
12. Shchokina K.G. *Organotropic effects of recombinant antagonist of receptors of interleukin-1 (experimental study): dissertation for the degree of Doctor of Pharmacy, speciality 14.03.05 – Pharmacology.* – Kh., 2011. – 444 p.
13. Simbirtsev A.S. // *Med. Acad. Phys.* – 2013. – Vol. 13, №17. – P. 7-22.
14. Vastert S.J., de Jager W., Noordman B.J. et al. // *Arthritis Rheum.* – 2014. – №66. – P. 1034-1043.
15. Quartier P., Allantaz F., Cihaz R. et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – №70. – P. 747-754.

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ ТА ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ДІЇ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1**Є.М.Коваленко****Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету***Ключові слова:* ралейкін; оцтовокислі корчі; молочна лихоманка; жарознижувальна та анальгетична дія

В останні роки особлива увага привернута до проблеми створення та впровадження в медичну практику ефективних та безпечних протизапальних засобів. Відповідно до сучасних уявлень одним з пускових механізмів розвитку запального процесу є активація системи цитокінів. Отже, одним з перспективних напрямків сучасної протизапальної терапії є корекція кількісних, якісних і функціональних порушень цитокінової регуляції, зокрема шляхом блокади рецепторів, чутливих до цитокінів, зокрема, до інтерлейкіну-1 (ІЛ-1). Наведені результати порівняльного експериментального дослідження анальгезуючих та жарознижувальних властивостей оригінального рекомбінантного антагоніста рецепторів ІЛ-1 ралейкіну. Встановлено, що на моделі оцтовокислих корчів у мишей ралейкін проявив помірну анальгетичну активність, яка значно поступається дії анальгіну. Проте необхідно наголосити, що знеболювальну дію ралейкін проявив у дозі 3 мг/кг, яка в 17 разів менша, ніж доза референс-препарату. На моделі молочної лихоманки у щурів ралейкін чинив виражену жарознижувальну дію при профілактичному режимі введення та помірну – при лікувальному. Розбіжність у вираженості жарознижувальної активності препарату при різних режимах введення, ймовірно, можна пояснити тим, що при лікувальному режимі ми маємо справу з наслідками пропірогенного впливу ІЛ-1 внаслідок запуску цитокінового каскаду, тож блокування рецепторів ІЛ-1 у даному випадку ніяк не впливає на виразність процесу, який вже запущено. А профілактичне введення ралейкіну дозволяє загальмувати початок запуску цитокінового каскаду. Встановлені фармакологічні властивості ралейкіну дозволяють вважати даний препарат перспективним протизапальним засобом, що робить доцільним подальше поглиблене експериментальне вивчення з метою з'ясування особливостей його лікувальної дії.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕГО И ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1**Е.Н.Коваленко****Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету***Ключевые слова:* ралейкин; укуснокислые корчи; молочная лихорадка; жаропонижающее и анальгезирующее действие

В последние годы особое внимание приковано к проблеме создания и внедрения в медицинскую практику эффективных и безопасных противовоспалительных средств. Согласно современным представлениям одним из пусковых механизмов развития воспалительного процесса является активация системы цитокинов. Итак, одним из перспективных направлений современной противовоспалительной терапии является коррекция количественных, качественных и функциональных нарушений цитокриновой регуляции, а именно путем блокады рецепторов, чувствительных к цитокинам, в частности, к интерлейкину-1 (ИЛ-1). Приведены результаты сравнительного экспериментального исследования анальгезирующих и жаропонижающих свойств оригинального рекомбинантного антагониста рецепторов ИЛ-1 ралейкина. Установлено, что на модели укуснокислых корчей у мышей ралейкин проявил умеренное анальгезирующее действие, которое значительно уступает анальгину. Однако необходимо отметить, что обезболивающее действие ралейкин проявил в дозе 3 мг/кг, которая в 17 раз меньше, чем доза референс-препарата. На модели молочной лихорадки у крыс ралейкин оказывал выраженное жаропонижающее действие при профилактическом режиме введения и умеренное – при лечебном. Разницу в выраженности жаропонижающей активности препарата при различных режимах введения, вероятно, можно объяснить тем, что при лечебном режиме мы имеем дело с последствиями пропирогенного влияния ИЛ-1 в результате запуска цитокринового каскада, поэтому блокирование рецепторов ИЛ-1 в данном случае никак не влияет на выраженность процесса, который уже запущен. А профилактическое введение ралейкина позволяет затормозить начало запуска цитокринового каскада. Установленные фармакологические свойства ралейкина позволяют считать данный препарат перспективным противовоспалительным средством, делают целесообразным дальнейшее углубленное экспериментальное изучение с целью выяснения особенностей его лечебного действия.

Address for correspondence:

3, Chelyuskintsev str., Kharkiv, 61013, Ukraine.

Tel. (57) 704-15-54. E-mail: enkovalenko_farm@meta.ua.

Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals
at the National University of Pharmacy

Received in 05.11.2015

УДК [615.276:615.453.42]:57.084.1

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕПАРАТУ «ДИКЛОКОР»

О.С.Попов, С.К.Шебеко, О.І.Шевченко, А.С.Шаламай***

Національний фармацевтичний університет
Харківська медична академія післядипломної освіти*
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»**

Ключові слова: Диклокор; диклофенак; кверцетин; запалення

THE EXPERIMENTAL STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF THE DRUG "DICLOCOR"

O.S.Popov, S.K.Shebeko, O.I.Shevchenko, A.S.Shalamay***

National University of Pharmacy, Kharkov Medical Academy of Post-graduate Education,
PJSC SIC "Borshchahivskiy CPP"****

Key words: Diclorcor; diclofenac; quercetin; inflammation

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most widely used groups of medicines. Despite the undeniable clinical effectiveness, their use is associated with the risk of side effects. This fact directs scientific research to searching combinations of NSAIDs with other substances in order to identify compositions which will allow reducing the dose of the NSAID without losing its anti-inflammatory effectiveness. In view of all this, a new combined drug "Diclorcor" developed by "Borshchahivskiy CPP" (Ukraine) is of interest. The article presents the results of the experimental study of the anti-inflammatory effect of the combined drug "Diclorcor" in comparison with its active monocomponents – diclofenac sodium and quercetin. The alterative stage of inflammation was studied on the model of scarified wounds, the exudative stage – on the model of carrageenin edema, and the proliferative stage – on the model of cotton pellet-induced granuloma. All studies were conducted in rats. The experimental results have shown the superiority of Diclorcor in influencing on all three stages of inflammation compared to the reference drugs in the appropriate doses. Diclorcor has exhibited the most pronounced effect on the stages of alteration and exudation, and can be described as a promising drug for the treatment of proliferative and destructive inflammatory diseases.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є однією з найбільш широко застосовуваних груп лікарських засобів у клінічній практиці, проте не дивлячись на безперечну клінічну ефективність, їх застосування пов'язане з високим ризиком розвитку побічних ефектів, які, в цілому, зустрічаються в 25% випадків, а в 5% складають серйозну загрозу життю [1].

Тому актуальним напрямком наукового дослідження є пошук таких комбінацій НПЗП з іншими речовинами, які б дозволили зменшити дозування НПЗП без зниження терапевтичної ефективності лікарського засобу. Одним з таких комбінованих препаратів є «Диклокор», що містить

НПЗП диклофенак натрію і біофлавоноїд кверцетин, відомий своєю протизапальною дією за рахунок блокування лейкотрієнового шляху біотрансформації арахідонової кислоти [2, 9, 10-13].

Беручи до уваги наявність трьох патогенетично різних стадій в процесі запалення (альтерація, ексудація, проліферація), представилося доцільним послідовно порівняти вплив досліджуваних препаратів на кожну з цих стадій.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження став оригінальний препарат «Диклокор» – капсули для перорального застосування (270 мг капсульної маси) виробництва ПАТ

НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна). Склад (на 1 капсулу):

- кверцетин – 40 мг
- диклофенак натрію – 25 мг.

В якості референтних об'єктів були використані: «Кверцетин» – гранули для перорального застосування, що містять 4 г кверцетину у 100 г гранул, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна); Диклофенак натрію – таблетки, вкриті оболонкою, що містять 50 мг диклофенаку натрію (ДН), виробництва «Novartis Pharma» (Швейцарія).

Досліджувані препарати вводили тваринам у вигляді суспензій, виготовлених з використанням необхідної кількості фізіологічного розчину та стабілізатора ТВІН-80. Тварини з контрольною патологією та з групи інтактного контролю отримували відповідний об'єм фізіологічного розчину.

Для кожного етапу дослідження було відібрано 40 білих

О.С.Попов – асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

О.І.Шевченко – канд. мед. наук, доцент кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти

А.С.Шаламай – канд. хім. наук, директор з науки ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (м. Київ)

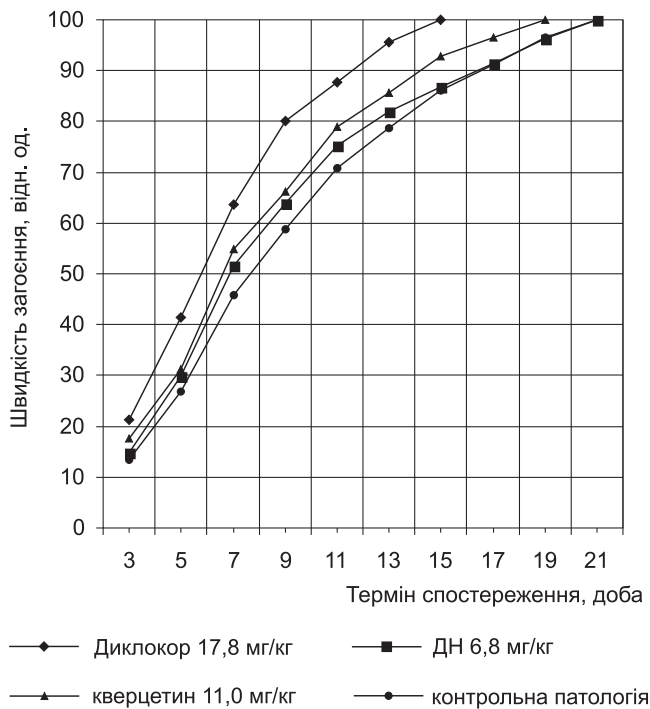


Рис. Вплив препарату «Диклокор» і референтних об'єктів на репарацію скарифікованих ран у щурів

нелінійних щурів обох статей масою 150-180 г, які були розподілені на 4 дослідні групи: 1 група – контрольна патологія; 2 група – тварини, які отримували Диклокор у дозі 17,8 мг/кг за сумою діючих речовин (ED_{50} за протизапальною активністю); 3 група – тварини, які отримували кверцетин у дозі 11,0 мг/кг (відповідає дозі кверцетину у складі препарату «Диклокор») та 4 група – тварини, які отримували ДН у дозі 6,8 мг/кг (відповідає дозі ДН у складі препарату «Диклокор»).

Дослідження антиальтеративних властивостей проводилось на моделі скарифікованих ран [4]. Під гексеналовим наркозом на попередньо депільовану поверхню шкірних покривів наносили стандартного розміру і глибини рани шляхом обертання до щільно притиснутої шкіри скарифікованого пристрою діаметром 9 мм і глибиною 5 мм. Ранозагоювальну здатність визначали планіметрично за динамікою площі ран. Ефективність препаратів оцінювали за показниками швидкості загоєння, часом повного рубцю-

вання та антиальтеративною активністю при призначенні досліджуваних препаратів, яку розраховували загальноприйнятим методом.

Асептичне ексудативне запалення викликали шляхом субплантарного введення у праву задню лапу 0,1 мл 1% розчину λ -карагеніну («Fluka», Швейцарія). Досліджувані препарати вводили перорально одноразово за 1 годину до відтворення патології.

Об'єм набряку вимірювали в динаміці через 0,5, 1, 2 та 3 години після введення флогогену з використанням цифрового плетизмометра (ИТС Life Science, США) та відображували у $см^3$.

Протизапальну активність (ПЗА) виражали у відсотках за ступенем зменшення набряку у тварин, які отримують дослідні препарати, в порівнянні з тваринами групи контрольної патології та розраховували за формулою:

$$ПЗА = \frac{\Delta V_k - \Delta V_d}{\Delta V_k} \cdot 100\%$$

де: ПЗА – протизапальна активність (%);

ΔV_k – середня величина набряку в групі контрольної патології; ΔV_d – середня величина набряку в дослідній групі.

Дослідження антипроліферативних властивостей проводилось на моделі «ватної» гранульоми [6]. У тварин, що знаходилися під легким ефірним наркозом, на спині депільовали ділянку шкіри та в асептичних умовах робили поздовжній розріз шкіри і підшкірної клітковини довжиною 1,5 см, куди поміщали стерильну ватну кульку масою 20 мг. На 8 добу тварин виводили з експерименту, виділяли гранулому, що утворилася, висушували до постійної маси при температурі 60°C. Масу грануляційно-фіброзної тканини, що утворилася, визначали за різницею між масою висушеної гранульоми та імплантованої ватної кульки. Результати виражали в мг і в процентах пригнічення утворення сполучної тканини в порівнянні з контролем.

Статистична обробка результатів проводилась методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента і непараметричних методів аналізу (Mann-Whitney U Test) за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0, StatPlus 2009 та MS Excel 2007 [3-5] і представлялась у вигляді порівняльних таблиць із результатами різних груп.

Усі дослідження проводились у відповідності з директивою Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються для експериментальної та іншої наукової мети [4, 7].

Результати та їх обговорення

Стадія альтерації – це початкова пускова стадія запалення, що характеризується пошкодженням тканин та включає різноманітні зміни клітинних та

Таблиця 1

Вплив препарату «Диклор» та референтних об'єктів на перебіг карагенінового набряку стопи у щурів (n=40)

Об'єкт дослідження	Доза, мг/кг	0,5 години		1-ша година		2-га година		3-тя година	
		приріст об'єму стопи, см ³	активність, %	приріст об'єму стопи, см ³	активність, %	приріст об'єму стопи, см ³	активність, %	приріст об'єму стопи, см ³	активність, %
Контрольна патологія	–	0,83±0,06	–	1,34±0,01	–	2,65±0,14	–	3,68±0,21	–
Диклор	17,8	0,67±0,04 */**	19,3±1,2 **	0,94±0,04 */**	29,8±1,4 **/•	1,58±0,08 */**	40,4±2,0 **	1,41±0,06 */**/•	61,7±2,7 **/•
Кверцетин	11,0	0,80±0,04	3,6±0,2	1,20±0,05*	10,5±0,5	2,10±0,12*	20,8±1,2	3,10±0,07*	15,8±0,4
ДН	6,8	0,69±0,04	16,9±0,9	1,00±0,05*	25,4±1,2	1,63±0,04*	38,5±0,9	1,76±0,06*	52,2±1,7

Примітки:

- 1) * – p<0,05 відносно групи контрольної патології;
- 2) ** – p<0,05 відносно тварин, які отримували кверцетин;
- 3) • – p<0,05 відносно тварин, які отримували ДН.

позаклітинних компонентів у місці пошкодження, в тому числі активацію фізіологічних процесів. Дану стадію можна вважати діалектичною єдністю змін, викликаних дією агресорів, і відповідних захисних місцевих реакцій організму на ці зміни у вигляді реакцій судин мікроциркуляції та некрозу тканин в осередку пошкодження, а також інтегральних регуляторних систем всього організму [8].

Аналіз результатів досліджень показав, що Диклор виявляє більший ранозагоювальний ефект при зіставленні з референтними об'єктами – кверцетином та ДН. Дану закономірність ілюструють розраховані площі ран, швидкість загоєння і показники антиальтеративної активності, які оцінювали в динаміці лікування на 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 та 21 добу.

Процес повного рубцювання в дослідних групах значно відрізнявся. Повна епітелізація в контрольній групі відбувалася на 21 добу; у групі тварин, які одержували Диклор, – на 15 добу; кверцетин – на 19 добу; ДН – на 21 добу експерименту. За розрахованими показниками антиальтеративної активності Диклор вірогідно перевищував кверцетин (в середньому в 2,4 рази) та ДН (в середньому в 4,2 рази).

Таблиця 2
Антипроліферативна активність препарату «Диклор» та референтних об'єктів на моделі «ватної» гранульоми у щурів (n=40)

Дослідна група	Доза, мг/кг	Кількість грануляційної тканини, мг	Активність, %
Контрольна патологія	–	45,2±1,7	–
Диклор	17,8	34,3±1,3*/•	24,12±0,88**/•
Кверцетин	11,0	37,0±1,4*	18,14±0,66
ДН	6,8	39,1±1,4*	13,50±0,49

Примітки:

- 1) * – p ≤ 0,05 відносно контрольної патології;
- 2) ** – p ≤ 0,05 відносно тварин, які отримували кверцетин;
- 3) • – p ≤ 0,05 відносно тварин, які отримували ДН.

Швидкість загоєння ран у динаміці лікування представлена на рисунку. Так, за даним показником на всі періоди спостереження Диклор перевищував відповідні показники референтних об'єктів та контрольних тварин.

За результатами проведених досліджень можна стверджувати, що сумісне застосування ДН з кверцетином у складі оригінального препарату Диклор сприяє модифікації його антиальтеративних властивостей по типу потенціюючого ефекту.

Екссудація – це друга стадія запалення, яка характеризується виходом рідини і клітин крові з судин у тканини і органи [8].

Отримані дані свідчать про те, що Диклор чинить виражену інгібуючу дію на циклооксигеназний шлях перетворення арахідонової кислоти і таким чином знижує інтенсивність синтезу простагландинів та інших медіаторів в осередку запалення, вірогідно перевершуючи ДН через 1 та 3 години експерименту, та кверцетин – на всіх етапах. Активність Диклору на даній моделі обумовлена, головним чином, наявністю ДН у його складі та адитивним впливом кверцетину.

Кверцетин суттєво поступався Диклору та ДН на даній моделі запалення. На нашу думку, це явище пояснюється відсутністю у механізмі протиза-

пальної дії кверцетину впливу на ЦОГ-залежну ланку запальної реакції, оскільки даний засіб впливає, перш за все, на ліпооксигеназний шлях перетворення арахідонової кислоти та на синтез лейкотрієнів. Результати дослідження наведені в табл. 1.

Проліферація є завершальною ланкою запального процесу і супроводжується розвитком молоді сполучної тканини – грануляційної, що характеризується особливою архітектонікою судин з утворенням капілярних петель поблизу осередку запалення [8].

Дані проведеного дослідження антипроліферативної активності на моделі «ватної» гранульоми показали, що досліджувані об'єкти мають помірну антипроліферативну активність, що підтверджувалось достовірними показниками пригнічення утворення грануляційної

тканини у порівнянні зі щурами з контрольною патологією.

Результати вивчення антипроліферативної активності представлені в табл. 2.

Диклокор володіє помірно вираженими антипроліферативними властивостями, оскільки на моделі «ватної» гранульоми виявляє антипроліферативну активність, яка перевищує активність кверцетину та диклофенаку натрію в 1,3 і 1,8 рази, відповідно. Різниця показників Диклокору та референтних об'єктів носила вірогідний характер.

ВИСНОВКИ

Таким чином, порівнюючи здатність Диклокору впливати на три стадії запальної реакції, можна констатувати, що найбільш високі показники препарату виявив на моделях ексудативного та альтеративного запалення. Незначний вплив препарат чинив на проліферативну ланку запального процесу.

Дана закономірність повністю узгоджується з кореляційною залежністю між антиальтеративною та антипроліферативною активністю даного НПЗП, що може бути пояснено його здатністю пригнічувати біосинтез колагену. Така здатність є позитивною при лікуванні ревматоїдного артрити та негативною при лікуванні остеоартрозу і травматичних артритів.

У нашому випадку модифікуючий вплив кверцетину на антифлогістичний потенціал диклофенаку натрію відкриває перспективи даній комбінації в лікуванні проліферативних та деструктивних захворювань. А отже, цілком очевидною є необхідність подальшого вивчення впливу даного композиційного поєднання у формі препарату «Диклокор» на перебіг експериментальної патології з перевагою альтеративних та проліферативних процесів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М., Борткевич О.П., Проценко Г.О. // *Укр. ревматол. журн.* – 2006. – Т. 23, №1. – С. 17-29.
2. Ковалев В.Б., Ковган В.В., Колчина Е.Ю. // *Укр. мед. альманах.* – 1999. – Т. 2, №4. – С. 176-182.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.* – К.: Морион, 2000. – 320 с.
4. Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* Ч. I. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
5. Прозоровский В.Б. *Практическое пособие по ускоренному определению средних эффективных доз и концентрации биологически активных веществ.* – С.Пб., 1992. – 42 с.
6. Стефанов А.В. *Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд.* / Под ред. А.В.Стефанова. – К.: Авиценна, 2002. – 528 с.
7. Стефанов О., Бухтіарова Т., Коваленко В. та ін. *Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика (видання офіційне).* – К.: Моріон, 2009. – С. 37-68.
8. Струков А.И., Серов В.В. *Патологическая анатомия.* – 5-е изд. – 2010. – 848 с.
9. Chi-Yu Y., Su-Lan H., Kuo-Ching W. et al. // *J. of Food and Drug Analysis.* – 2005. – Vol. 13. – P. 244-250.
10. Das N. // *Food & Function.* – 2013. – Vol. 4 (6). – P. 889-898. Available at: <http://dx.doi.org/10.1039/C3FO30241E>.
11. Gardi C. // *Archives of biochemistry and biophysics.* – 2015. – Vol. 583. – P. 150-157.
12. Marcolin E. // *J. of Nutrition.* – 2012. – Vol. 142 (10). – P. 1821-1828.
13. Rogerio A.P. // *Inflamm. Res.* – 2007. – Vol. 56. – P. 402-408.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕПАРАТУ «ДИКЛОКОР»**О.С.Попов, С.К.Шебеко, О.І.Шевченко*, А.С.Шаламай******Національний фармацевтичний університет, Харківська медична академія післядипломної освіти*, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»*****Ключові слова:* Диклокор; диклофенак; кверцетин; запалення

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є однією з найбільш широко застосовуваних груп лікарських засобів. Незважаючи на незаперечну клінічну ефективність, їх застосування пов'язане з ризиком розвитку ряду побічних ефектів, внаслідок чого актуальним напрямком наукового дослідження є пошук комбінацій НПЗП з іншими лікарськими речовинами з метою виявлення таких поєднань, які дозволять знизити дозування НПЗП без втрати ефективності впливу на запальний процес. У світлі вищесказаного інтерес представляє новий комбінований препарат «Диклокор», що розробляється ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна). У статті представлені результати експериментального дослідження протизапального ефекту комбінованого препарату «Диклокор» у порівнянні з його активними монокомпонентами – диклофенаком натрію та кверцетином. Альтеративна фаза запалення вивчалася на моделі скарифікованих ран, ексудативна – на моделі карагенінового набряку, а проліферативна – на моделі «ватної» гранульоми; всі дослідження проводилися на щурах. За результатами експерименту Диклокор проявив перевагу впливу на всі три стадії запалення в порівнянні з референс-препаратами у відповідних дозах. Найбільш виражену дію Диклокор чинив на фазі альтерації та ексудації, тому він може бути охарактеризований як перспективний препарат для лікування деструктивних і проліферативних запальних захворювань.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА «ДИКЛОКОР»**А.С.Попов, С.К.Шебеко, О.И.Шевченко*, А.С.Шаламай******Национальный фармацевтический университет, Харьковская медицинская академия последипломного образования*, ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ»*****Ключевые слова:* Диклокор; диклофенак; кверцетин; воспаление

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одной из самых широко применяемых групп лекарственных средств. Несмотря на неоспоримую клиническую эффективность, их применение сопряжено с риском развития ряда побочных эффектов, вследствие чего актуальным направлением научного исследования является поиск комбинаций НПВП с другими лекарственными веществами с целью выявления таких сочетаний, которые позволят снизить дозировку НПВП без потери эффективности влияния на воспалительный процесс. В свете вышесказанного интерес представляет новый комбинированный препарат «Диклокор», разрабатываемый ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ» (Украина). В статье представлены результаты экспериментального исследования противовоспалительного эффекта комбинированного препарата «Диклокор» в сравнении с его активными монокомпонентами – диклофенком натрия и кверцетином. Альтеративная фаза воспаления изучалась на модели скарифицированных ран, эксудативная – на модели карагенинового отека, а пролиферативная – на модели «ватной» гранулемы; все исследования проводились на крысах. По результатам эксперимента Диклокор проявил превосходство влияния на все три стадии воспаления в сравнении с референс-препаратами в соответствующих дозах. Наиболее выраженное действие Диклокор оказал на фазы альтерации и эксудации, поэтому он может быть охарактеризован как перспективный препарат для лечения деструктивных и пролиферативных воспалительных заболеваний.

Адреса для листування:

61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.

Тел. (57) 706-30-72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.10.2015 р.

УДК [615.276:547.814.5:611.127]:57.084.1

МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИАЛЬТЕРАТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕПАРАТУ «ДИКЛОКОР» ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ФУРАЗОЛІДОН-ІЗАДРИНОВОГО МІОКАРДИТУ У ЩУРІВ

І.А.Зупанець, С.К.Шебеко, О.С.Рускін

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: морфологічне дослідження; альтеративне ураження; препарат «Диклокор»; міокард щурів

THE MORPHOLOGICAL STUDY OF ANTI-ALTERATIVE PROPERTIES OF THE DRUG "DICLOCOR" UNDER CONDITIONS OF FURASOLIDONE-ISADRINE MYOCARDITIS IN RATS

I.A.Zupanets, S.K.Shebeko, O.S.Ruskin

National University of Pharmacy

Key words: morphological study; alterative lesion; Diclocor; rat's myocardium

The article presents the results of the morphological study on the assessment of the anti-alterative activity of the drug Diclocor (capsules) manufactured by PJSC SPC "Borschagivskiy CPP", which is an original composition of NSAID diclofenac sodium with flavonoid quercetin. During the experimental study the values of the mass coefficients of hearts (MCH) were calculated, the morphostructural changes were analyzed and the semi-quantitative assessment of the necrotic lesion degree in the rat's myocardium was conducted. According to the results of the research conducted it was found that the effectiveness of the drug "Diclocor", its ability to normalize MCH values in rats with furasolidone-isadrine lesion of the myocardium was 79%, and it was significantly higher than in the reference objects. The results of the semi-quantitative assessment of the necrotic lesion degree in the rat's myocardium confirm the ability of the drug studied to restore the morphostructure of the rat's myocardium under conditions of alterative lesion. The pronounced anti-inflammatory effect of Diclocor on the model of furasolidone-isadrine myocardial lesion in rats allows to substantiate the prospects of application of the study object as a cardioprotective medicine.

Сучасний рівень прикладних розробок при вирішенні питань запально-деструктивних уражень міокарда значно перевищує межі окремої серцево-судинної системи [12, 13]. Дослідники щоразу звертають увагу на кореляцію розвитку серцево-судинних ускладнень із виявленням базових маркерів запалення сполучної тканини [1, 5, 11]. Так, наприклад, узагальнені результати свідчать, що високий рівень підвищеного кардіоваскулярного ризику у хворих, які страждають на ревматоїдний артрит, зумовлений єдиними імунопатологічними механізмами прогресування запальних уражень як кардіоміоцитів, так і хондроцитів [1, 7]. Запалення як патологічний процес поступово «перепрофілюється» з явища, наслідки якого

призводять до дисфункції, намішень, що потребує вчасної та правильної терапії. Величезна кількість протизапальних лікарських засобів, представлених на фармакотерапевтичному просторі країни, на жаль, не може задовольнити потреби сучасного кардіолога через ряд обмежень до застосування у хворих кардіоревматологічного профілю [3]. В таких умовах проведення подальшого пошуку інноваційних протизапальних засобів з кардіопротекторними властивостями вважається цілком послідовним [9, 10, 11]. У межах пошуку протизапальних засобів з кардіопротекторними властивостями нашу увагу привернув препарат «Диклокор» виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», який являє собою оригінальну композицію НПЗЗ дик-

лофенаку натрію з флавоноїдом кверцетином. Надалі представлені матеріали експериментального дослідження з вивчення особливостей морфологічної побудови міокарда щурів під впливом препарату «Диклокор» за умов фуразолідон-ізадринного ураження.

Метою даного експериментального дослідження стала морфологічна оцінка рівня антиальтеративної активності препарату «Диклокор» виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» у порівнянні з референс-препаратами за умов фуразолідон-ізадринного ураження міокарда у щурів.

Матеріали та методи

Морфологічне дослідження антиальтеративної активності препарату «Диклокор» у порівнянні з референтними об'єктами проведено на моделі фуразолідон-ізадринного міокардиту (ФІМ) у щурів [8]. Моделю-

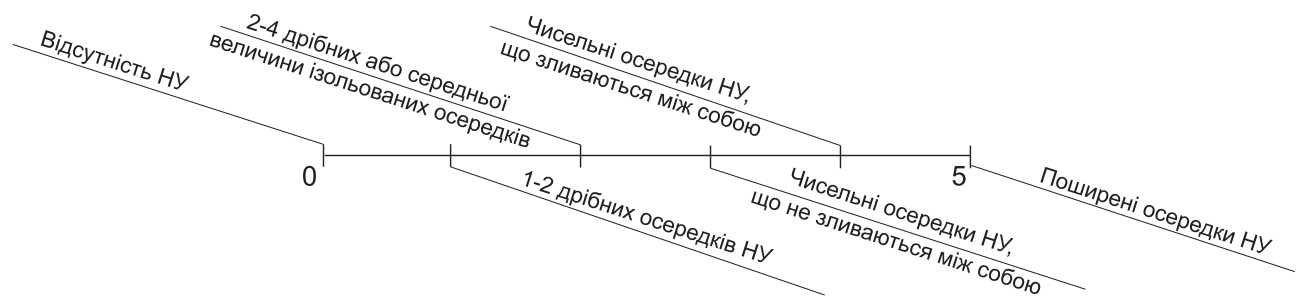


Рис. 1. Шкала напівкількісної оцінки ступеня некротичного ураження міокарда щурів

вання проводили на 50-ти білих неімбрендних щурах обох статей масою від 180 до 200 г, розподілених на п'ять груп: І – інтактні тварини), КП – неліковані тварини із контрольною патологією, ДК – тварини з ФІМ під впливом досліджуваного препарату «Диклор» (капсули виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» у дозі 17,8 мг/кг), ДН – тварини з ФІМ під впливом референс-препарату з діючою речовиною диклофенаком натрію (таблетки виробництва «Novartis Pharma» у дозі 6,8 мг/кг), Кв – тварини з ФІМ під впливом референс-препарату з діючою речовиною кверцетином (гранули виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» у дозі 11,0 мг/кг). Протягом 5-ти діб (починаючи з першої доби дослідження) кожна тварина з груп ДК, ДН та Кв перорально отримувала відповідні препарати у вигляді водних суспензій один раз на добу; в свою чергу, тварини груп І та КП отримували еквівалентний об'єм 0,9% водного розчину хлориду натрію. Станом на 5-ту добу лабораторних щурів виводили з експерименту, стандартними методами проводили морфологічне дослідження міокарда щурів. У ході морфологічного дослідження з метою об'єктивізації отриманих даних проводили напівкількісну оцінку ступеня некротичного ураження (НУ) міокарда, результати якого оцінювали за п'ятибальною шкалою некротичного ураження (ШНУ), відображеною на рис. 1 [8]. Окрім того, проводили зважування щурів та їх сердець з наступним

Таблиця

Масові коефіцієнти сердець інтактних щурів, щурів з фуразолідон-ізадринним міокардитом і щурів під впливом препарату «Диклор»/референтних об'єктів

Дослідна група	Масовий коефіцієнт серця, %
Група інтактних щурів, n=10	0,37±0,01
Група щурів з ФІМ (контрольна патологія), n=10	0,51±0,02*
Група щурів з ФІМ під впливом Кверцетину, n=10	0,43±0,02**
Група щурів з ФІМ під впливом Диклофенаку натрію, n=10	0,49±0,02*
Група щурів з ФІМ під впливом Диклору, n=10	0,40±0,02**/*

Примітки:

- 1) * – $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин;
- 2) ** – $p \leq 0,05$ відносно групи контрольної патології;
- 2) * – $p \leq 0,05$ відносно тварин, які отримували референтний препарат Диклофенак натрію;
- 3) n – кількість тварин у групі.

розрахунком масових коефіцієнтів сердець (МКС).

Експериментальне дослідження було проведено відповідно до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних і інших наукових цілях» [8]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента і непараметричних методів аналізу (Mann-Whitney U Test) за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0, StatPlus 2009 та MS Excel 2007 [4, 6] і представляли у вигляді порівняльних таблиць із результатами різних груп.

Результати та їх обговорення

У ході макроскопічного дослідження сердець тварин із ФІМ

(контрольна патологія) виявлено певне збільшення досліджуваного органу. Тоді як у групах щурів із ФІМ під впливом об'єктів дослідження візуальних відхилень у розмірі сердець від інтактних щурів виявлено не було. Так, переважно спостерігали серце звичайної конфігурації – подовжено-конусоподібне, м'язові стінки щільні, пружні. Порожнини лівого і правого шлуночків вузькі і щілоподібні, в порожнині серцевої сумки рідини практично не виявлено, поверхня епікарда без особливостей, міокард на розрізі був дещо волокнистим, нормальної структури. В подальшому ході макроскопічного дослідження розраховували значення МКС (табл.). Динаміка значень МКС інформативно свідчила про наявність у групі щурів із контрольною патологією вираженого набряку та активного запального про-

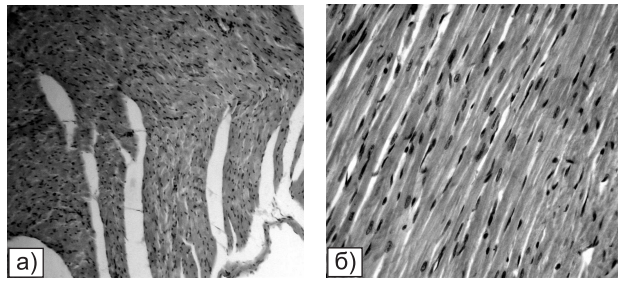


Рис. 2. Морфоструктура міокарда інтактних щурів: а) Папілярні м'язи нормальної будови. Гематоксилін-еозин. Зб. 150. б) Добре виражена синцитіальна структура м'язових волокон, подовжені нормохромні ядра. Гематоксилін-еозин. Зб. 250

цесу міокарда. Так, у щурів з ФІМ групи КП спостерігалось достовірне збільшення МКС в 1,4 рази порівняно з інтактними щурами. В той же час під впливом Диклору цей показник достовірно знижувався на 79% (в 1,3 рази) відносно щурів з групи КП і майже досягав рівня групи інтактних щурів. Під впливом референтних об'єктів показники МКС також носили тенденцію до нормалізації на 57% і 14% для груп щурів груп Кв і ДН відповідно (табл.).

На препаратах міокарда групи І спостерігали типову морфологічну структуру: серцеві м'язові волокна нормальної товщини, що утворювали синцитіальну структуру, анастомозуючи між собою. Ядра кардіоміоцитів міокарда щурів даної групи були подовжено-овальної форми, нормохромні, центрально розташовані; ядерця чітко контуровали, а вставні диски добре візуалізувалися. Посмугованість міофібрил, що займали всю вільну від ядра саркоплазму, була

виражено слабкою, тинкторіальні властивості порушені не були. Міжпучкові простори фіксували відносно невеликого розміру з помірною клітинною насиченістю, а судини були повнокровними (рис. 2а, б).

На відміну від групи І морфологічна структура міокарда щурів групи КП характеризувалася змінами, викликаними наявним альтеративним ураженням. Очікувано спостерігали порушення як основи папілярних м'язів, так і більш глибоких шарів міокарда. Пошкодження були представлені початковими стадіями дегенерації м'язових волокон: втратою посмугованості та зморщуванням ядер. Окремі кардіоміоцити знаходилися в стані некробіозу: цитоплазма базofilна, посмугованість і вставні диски не візуалізувались, міофібрили набрякли і розволокнені (рис. 3а, б). У стромі таких ділянок була посилена клітинна насиченість переважно малодиференційованими клітинами і лімфоцитами (рис. 3б). Глибокі нек-

ротичні ураження були представлені зруйнованими групами некротизованих волокон і клітинними інфільтратами (рис. 3в, г). Рівень значних деструктивних змін було оцінено в 3,33 бали за ШНУ, що значно перевищує відповідні показники в групах ДК, Кв та ДН. Так, у відповідних препаратах міокарда щурів з групи Кв спостерігали зниження виразності та поширеності патологічних змін міокарда досліджуваних щурів, а загальний рівень ушкоджень було оцінено в 1 бал за ШНУ. Варто підкреслити, що до патологічного процесу залучалися лише одиничні папілярні м'язи з осередками клітинної інфільтрації. Ступінь зрілості кардіоміоцитів з групи Кв був істотно вищим щодо групи КП (рис. 4а, б): ядра кардіоміоцитів монотипні, посмугованість міофібрил добре простежувалася, сполучна тканина виявлялась периваскулярно або у вигляді тонких одиничних волокон, розташованих в інтерстиційному просторі (рис. 4г).

У препаратах міокарда щурів групи ДН спостерігали зміни середнього ступеня виразності. Окремі осередки клітинної інфільтрації було локалізовано субендокардіально і в товщі сосочкових м'язів. Клітинні скупчення не були достатньо щільними, в них зустрічалися чисельні фібробластичні елементи (рис. 5а, б). На прилеглих до гранулом ділянках, а також у рідкісних набряклих базofilних волокнах посмугованість міо-

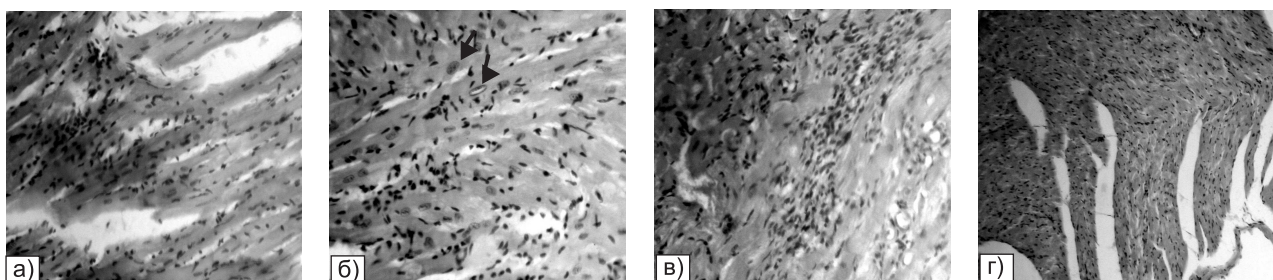


Рис. 3. Морфоструктура міокарда щурів з ФІМ (контрольна патологія): а) Базофільно забарвлені м'язові волокна, набрякли міофібрили, посмугованість не визначається. Гематоксилін-еозин. Зб. 250. б) Набрякли міофібрили, відсутність посмугованості, ядра пікнотичні або просвітлені (стрілки). Посилена клітинна насиченість інтерстицію. Гематоксилін-еозин. Зб. 400. в) Коагуляційний некроз м'язових волокон, клітинні інфільтрати. Гематоксилін-еозин. Зб. 250. г) Інфільтрація серцевих волокон, що гинуть. Гематоксилін-еозин. Зб. 250

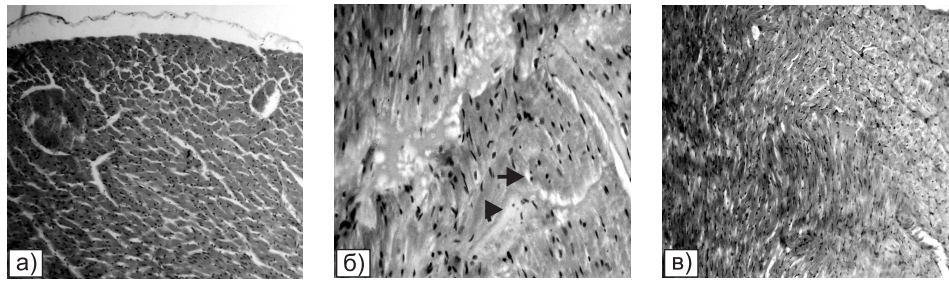


Рис. 4. Морфоструктура міокарда щурів з ФІМ під впливом Кверцетину: а) Розширені і повнокровні вени різного калібру. Гематоксилін-еозин. Зб. 150. б) Тромби в просвітах судин, набряки в міжпучкових просторах, набряклість волокон, перинуклеарні набряки (стрілки). Гематоксилін-еозин. Зб. 200. в) Одиничні тонкі сполучнотканинні волокна. Пікрофуксин за Ван-Гізеном. Зб. 150

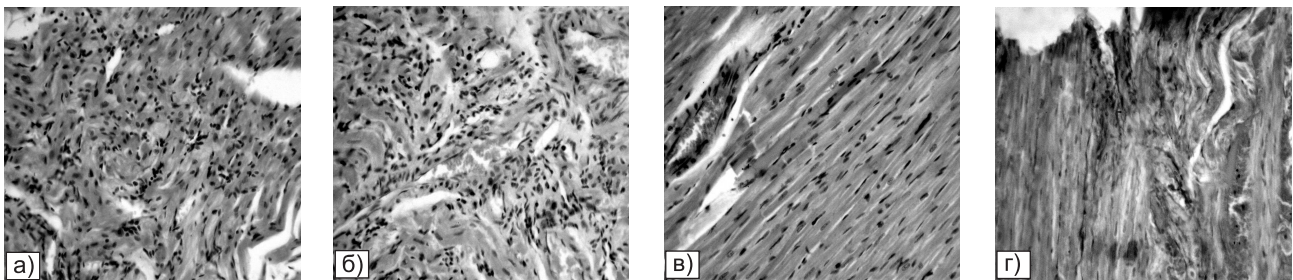


Рис. 5. Морфоструктура міокарда щурів з ФІМ під впливом Диклофенаку натрію: а) Клітинний інфільтрат у товщі міокарда. Гематоксилін-еозин. Зб. 250. б) Периваскулярне розташування осередків клітинної інфільтрації середніх розмірів. Гематоксилін-еозин. Зб. 250. в) Ділянка волокна зі зміненими тинкторіальними властивостями і відсутністю посмугованості. Гематоксилін-еозин. Зб. 150. г) Тонкі сполучнотканинні волокна, що з'являються серед кардіоміоцитів. Пікрофуксин за Ван-Гізеном. Зб. 150

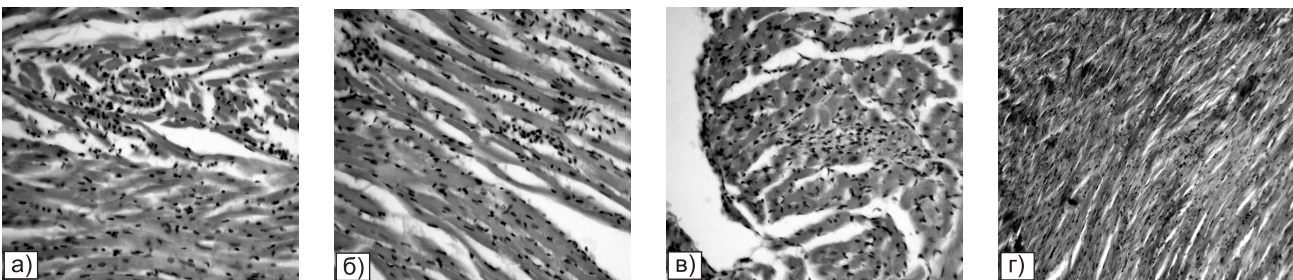


Рис. 6. Морфоструктура міокарда щурів з ФІМ під впливом Диклофену: а) Дрібноосередкові інфільтрати у товщі міокарда. Гематоксилін-еозин. Зб. 150. б) Базофільні набряклі м'язові волокна з втраченою посмугованістю. Гематоксилін-еозин. Зб. 200. в) Анізонуклеоз поблизу клітинного осередку, локалізованого в сосочковому м'язі. Гематоксилін-еозин. Зб. 200. г) Серед кардіоміоцитів спостерігаються тонкі сполучнотканинні волокна. Пікрофуксин за Ван-Гізеном. Зб. 150

фібрил не визначалась (рис. 5в). Дегенеративних змін ядер, міоцитолізу волокон не зафіксовано. У неуразених ділянках міокарда ядра звичайні, вставні диски та посмугованість добре визначалися. При забарвленні пікрофуксином за Ван-Гізеном сполучнотканинні елементи визначалися серед кардіоміоцитів у вигляді помірно виражених волокон (рис. 5г). Середній бал за ШНУ по групі склав 1,66.

На тлі застосування досліджуваного препарату в групі

ДК спостерігали значне зменшення морфоструктурних проявів альтеративного ураження міокарда. На препаратах міокарда щурів даної групи спостерігали наступну морфологічну картину: клітинні інфільтрати, розсіяні в товщі міокарда або локалізовані в сосочкових м'язах, носили дрібноосередковий ізольований характер (рис. 6а); ступінь зрілості кардіоміоцитів був значно вищим, аніж у групі КП. Окремі м'язові волокна базофільні, а посмугованість міофі-

рил на таких ділянках була затушована (рис. 6б). Стан ядер кардіоміоцитів у зоні осередків ураження тканини був дещо іншим – ядра збільшені в розмірах, дещо округлої форми, хроматин розташований примембранно (рис. 6в). При забарвленні пікрофуксином за Ван-Гізеном волокна сполучної тканини визначались у незначній кількості переважно периваскулярно або міжпучками м'язових волокон у вигляді тонких ниток (рис. 6г). Середній бал по групі за ШНУ скла-

дав 1,00. При цьому за ступенем нормалізації значень МКС щурів за умов фуразолідон-ізадринного ураження міокарда Диклокор у дозі 17,8 мг/кг достовірно перевершував активність референтних об'єктів у щурів груп Кв і ДН в 1,4 і в 5,6 разів відповідно.

ВИСНОВКИ

1. Морфологічний аналіз деструктивних змін міокарда досліджуваних щурів, що виникли внаслідок фуразолідон-ізадринного ураження, виявив, що

за здатністю до морфоструктурного відновлення міокарда і рівнем антиальтеративної активності Диклокор перевершив референтні об'єкти.

2. Досліджуваний препарат реалізує свій потенціал на початковій стадії запального ураження міокарда шляхом активного зниження інтенсивності процесів альтерації в області ушкоджених тканин (достовірна ефективність становить 79% відносно щурів з контрольною

патологією). Наявність кверцетину в складі Диклобору обумовлює потенціювання його антиальтеративної активності і нівелювання кардіотоксичних властивостей диклофенаку натрію.

3. Виражений протизапальний ефект Диклобору на моделі фуразолідон-ізадринного ураження міокарда у щурів дозволяє обґрунтувати перспективи застосування досліджуваного об'єкту в якості кардіопротекторного засобу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дзизинский А.А., Храмцова Н.А. Кардиоваскулярная патология при ревматоидном артрите: Монография. – Иркутск: РИО ГИУВа, 2010. – 150 с.
2. Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. А.В. Стефанова. – К.: Авиценна, 2002. – 528 с.
3. Зайченко Г.В. // Медична газета «Здоров'я України». – Квітень 2014 р. – №7 (332). – С. 30-31.
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
5. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Ларионов П.М., Шурыгин М.Г. // Вестник РАМН. – 2010. – №5. – С. 3-11.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
7. Chung C.P., Giles J.T., Petri M. et al. // Seminars in Arthritis and Rheumatism. – 2012. – Vol. 41, №4. – P. 535-544.
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
9. Genovese M.C., Rubbert-Roth A., Smolen J.S. et al. // J. Rheumatol. – 2013. – Jun 1. – Vol. 40 (6). – P. 768-80.
10. Gusdinar T., Herowati R., Kartasmita R.E., Adnyana I.K. // J. of Pharmacol. and Toxicol. – 2011. – Vol. 6. – P. 182-188.
11. Hingorani A.D., Casas J.P. // The Lancet. – 2012. – Vol. 379, №9822. – P. 1214-1224.
12. Meek I.L., Picavet H.S., Vonkeman H.E. et al. // Oxford (United Kingdom). – P. Rheumatol. – 2012. – Vol. 52 (1). – P. 210-216.
13. World Health Statistics 2012. – WHO, 2012. – 176 p. – http://www.who.int/healthinfo/EN_WHS2012_Full.pdf.

МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИАЛЬТЕРАТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕПАРАТУ «ДИКЛОКОР» ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ФУРАЗОЛІДОН-ІЗАДРИНОВОГО МІОКАРДИТУ У ЩУРІВ

І.А.Зупанець, С.К.Шебеко, О.С.Рускін

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: морфологічне дослідження; альтеративне ураження; препарат «Диклокор»; міокард щурів

Наведені результати морфологічного дослідження з оцінки антиальтеративної активності препарату «Диклокор» (капсули) виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», що представляє собою оригінальну композицію НПЗЗ диклофенаку натрію з флавоноїдом кверцетином. У ході експериментального дослідження проводили розрахунки масових коефіцієнтів серцець (МКС), аналізували морфоструктурні зміни і проводили напівкількісну оцінку ступеня некротичного ураження міокарда експериментальних щурів. За результатами проведеної роботи встановлено, що ефективність препарату «Диклокор» за здатністю до нормалізації значень МКС щурів з фуразолідон-ізадринним ураженням складала 79% та достовірно перевищувала аналогічні показники референтних об'єктів. Результати напівкількісної оцінки ступеня некротичного ураження міокарда щурів підтверджують здатність досліджуваного препарату до відновлення морфоструктури міокарда щурів в умовах альтеративного ураження. Виражений протизапальний ефект Диклобору на моделі фуразолідон-ізадринного ураження міокарда у щурів дозволяє обґрунтувати перспективи застосування досліджуваного об'єкта в якості кардіопротекторного лікарського засобу.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИАЛЬТЕРАТИВНЫХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА «ДИКЛОКОР» В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ФУРАЗОЛИДОН-ИЗАДРИНОВОГО МИОКАРДИТА У КРЫС**И.А.Зупанец, С.К.Шебеко, А.С.Русскин****Национальный фармацевтический университет***Ключевые слова: морфологическое исследование; альтеративное поражение; препарат «Диклокор»; миокард крыс*

Представлены результаты морфологического исследования по оценке антиальтеративной активности препарата «Диклокор» (капсулы) производства ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», представляющего собой оригинальную композицию НПВС диклофенака натрия с флавоноидом кверцетином. В ходе экспериментального исследования рассчитывали значения массовых коэффициентов сердец (МКС), анализировали морфоструктурные изменения и проводили полуколичественную оценку степени некротического поражения миокарда экспериментальных крыс. По результатам проведенной работы установлено, что эффективность препарата «Диклокор» по способности к нормализации значений МКС крыс с фуразолидон-изадриновым поражением миокарда составила 79% и достоверно превысила аналогичные показатели референтных объектов. Результаты полуколичественной оценки степени некротического поражения миокарда крыс подтверждают способность исследуемого препарата к восстановлению морфоструктуры миокарда крыс в условиях альтеративного поражения. Выраженный противовоспалительный эффект Диклокора на модели фуразолидон-изадринового поражения миокарда у крыс позволяет обосновать перспективы применения исследуемого объекта в качестве кардиопротекторного лекарственного средства.

Адреса для листування:

61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.

Тел. (57) 706-30-72. E-mail: russkin_cdc@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 23.10.2015 р.

УДК 616.831-005.1:612.13:577.112.3

КОРЕКЦІЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ТА СИСТЕМНОГО КРОВООБІГУ ЩУРІВ ІЗ МОДЕЛЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ НОВИМИ НЕЙРОПЕПТИДАМИ, ПОХІДНИМИ ЛАНКИ АКТГ₁₅₋₁₈

Р.Д.Дейко, С.Ю.Штриголь, О.О.Колобов*, О.А.Ходаківський, Л.Б.Іванцик**

Національний фармацевтичний університет

ФДУП «Державний науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів» ФМБА Росії, м. Санкт-Петербург*

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

Ключові слова: експеримент; церебральний кровообіг; системний кровообіг; ішемія-реперфузія; нейропептиди

CORRECTION OF RATS' SYSTEMIC AND CEREBRAL BLOOD CIRCULATION WITH THE CEREBRAL ISCHEMIA-REPERFUSION MODEL USING NEW NEUROPEPTIDES, ACTH₁₅₋₁₈ DERIVATIVES

R.D.Deiko, S.Yu.Shtrygol, O.O.Kolobov*, O.A.Khodakivskiy, L.B.Ivantsyk**

National University of Pharmacy, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia, National Pirogov Memorial Medical University***

Key words: experiment; cerebral blood circulation; systemic blood circulation; ischemia-reperfusion; neuropeptides

Cerebrovascular diseases are leading problems of the modern medicine and pharmacy. That is why creation of new neuroprotectors and their introduction into clinical practice is a topical issue. A series of oligopeptides, 15-18 adrenocorticotrophic hormone link derivatives has been created. These neuropeptides are compounds with the general formula of Acetyl-Lys-Lys-Arg-Arg-amide. They are nontoxic compounds and resistant to action of blood aminopeptidases. Their composition includes unnatural D-aminoacids and their N-methylated forms. The previous studies have determined their anti-ischemic and nootropic action, and a favourable spectrum of psychotropic properties. The question about mechanisms of the anti-hypoxic action of compound Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide (KK-1) remains open. The aim of our investigation is to study effect of neuropeptide KK-1 on the hemodynamic parameters, as well as blood oxygenation against the background of ischemia-reperfusion in the rats' brain. The volume speed of the blood flow in the internal carotid artery, blood pressure in the femoral artery, the central venous pressure and blood oxygenation were measured. The ability of peptide KK-1 to restore the initial level of blood pressure in the femoral artery and central venous pressure within 7 days has been found. The volume speed of the blood flow in the internal carotid artery was sufficient for brain blood supply during all post-ischemic period. The level of blood oxygenation varied from 97% to 98%, tending to the norm. By the effect on the indicators listed neuropeptide KK-1 exceeds the action of the reference drug citicoline. The positive effect of peptide KK-1 on the performance of the system and cerebral blood flow and blood oxygen saturation against the background of cerebral ischemia confirms its anti-ischemic and cerebroprotective effect. The pharmacological drug is promising for further experimental and clinical studies.

Безсумнівними лідерами за поширеністю серед хвороб кардіологічного та неврологічного профілю є цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ). Вони є провідною причиною високої смертності та інвалідизації населення і актуальною проблемою сучасної медицини та фармації [2, 11].

Провідною ланкою патогенезу ЦВЗ, у тому числі ішемічного інсульту, є невідповідність кровопостачання головного моз-

ку (ГМ) його метаболічним потребам. Недостатність функціонування макро- та мікрогемодинамічного русла ГМ ініціює каскад порушень енергетичного та пластичного метаболізму нейронів. Встановлено низку судинних авторегуляторних механізмів, за допомогою яких ГМ може частково відшкодувати недостатність кровопостачання. Вагому роль у реалізації цих механізмів відводять ендогенним нейропептидам, що ви-

являють вазоактивну дію. Окрім прямого впливу на гемодинаміку для синтетичних аналогів таких нейропептидів описано низку екстравазкулярних ефектів антиішемічного захисту, що реалізуються шляхом взаємодії зі специфічними рецепторами [8, 9]. Тому велику увагу приділяють створенню нових нейропротекторних засобів шляхом хімічної модифікації ендогенних нейрональних пептидів.

В рамках цієї концепції в НДІ Особливо чистих біопрепаратів (м. Санкт-Петербург) під керівництвом д. біол. наук Колобова О.О. створено низку олігопептидів, похідних ланки адренокортикотропного гормону 15-18 (АКТГ₁₅₋₁₈). Отримані нейропептиди є сполуками загальної фор-

Р.Д.Дейко – магістр фармації, аспірант кафедри фармакології та лікарської токсикології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

О.О.Колобов – доктор біол. наук, завідувач лабораторії синтезу пептидів ФДУП «Державний науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів» ФМБА Росії (м. Санкт-Петербург)

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

мули Acetyl-Lys-Lys-Arg-Arg-amide. До їх складу введені природні залишки D-амінокислот та їх N-метильовані похідні. В дослідженнях *in vitro* вони продемонстрували низьку токсичність відносно тимоцитів мишей та стійкість до дії амінопептидаз крові [3]. Це надає їм переваги перед відомими природними нейропротекторами.

Для нейропептидів встановлено високу антиішемічну та ноотропну активність, виявлено сприятливий спектр психотропних властивостей [1, 4]. Однак у дослідженнях антигіпоксичних властивостей виявлено дисоціацію захисного ефекту. Високу антигіпоксичну активність виявив тільки нейропептид структури Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide (KK-1), який до того ж збільшував виживаність щурів із моделлю гострої церебральної ішемії з 10% до 67%, перевершуючи активність пірацетаму, мексидолу та семаксу [4]. Інші фармакологічні засоби або не впливали на час життя мишей у гермокамері, або виявили тенденцію до його зниження. Таким чином, питання про механізм реалізації про- або антигіпоксичних властивостей досліджуваних нейропептидів залишається відкритим. Доцільно визначити вплив нейропептиду-лідера за антигіпоксичними властивостями (KK-1) на зміни церебрального та системного кровообігу, що виникають на тлі ішемії ГМ.

Метою дослідження стало визначення впливу нейропептиду KK-1 на гемодинамічні параметри: об'ємну швидкість кровообігу (ОШК) у внутрішній сонній артерії, артеріальний тиск (АТ) у стегновій артерії, центральний венозний тиск (ЦВТ), а також на оксигенацію крові на тлі ішемії-реперфузії ГМ у щурів.

Матеріали та методи

Дослідження виконано на 21 білому щурі масою 180-220 г, що перебували у стандартних

умовах віварію. При виконанні дослідів дотримувалися вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, використуваних для експерименту та з іншою науковою метою» (Страсбург, 1986) та етичних норм «Загальних принципів роботи на тваринах» (Київ, 2001). Щурів рандомізували на 3 групи: 1 – контрольна патологія (КП, ізотонічний розчин NaCl інтраназально (і/н), n=7), 2 – тварини з моделлю ішемії-реперфузії (ІР), яким і/н вводили водний розчин нейропептиду KK-1 у дозі 0,02 мг/кг (n=7), 3 – тварини з моделлю ІР, яким вводили цитиколін («Сомазина», Feger International, S.A., Іспанія) в дозі 250 мг/кг (n=7). Зазначені препарати вперше вводили в межах «терапевтичного вікна»: через 30 хв після зняття кліпс, далі – щодоби одноразово.

ІР відтворювали шляхом накладання кліпс на обидві внутрішні сонні артерії тварин під пропофоловим наркозом (диприван, «Fresenius Kabi», Австрія, 60 мг/кг внутрішньоочередово) протягом 40 хв [10]. Після зняття кліпс кровообіг відновлювався самостійно впродовж декількох секунд. ОШК вимірювали флоуметром Transonik Animal Research Floowmeters T-106 Series (Transonik System Inc., USA). Після стабілізації кровообігу на праву внутрішню сонну артерію накладали периваскулярний датчик Transonik Flowprobe # 1RB1854, який реєстрував ОШК в мл/хв. Зазначений показник реєстрували через півгодини після першого введення препаратів, а далі на 12 і 24 год та на 4 та 7 добу після початку терапії [6, 7].

АТ вимірювали в стегновій артерії за допомогою датчика Pressure Transducer. Динаміку ЦВТ досліджували шляхом приєднання до канюлі катетера довжиною 5 см та внутрішнім діаметром 2 мм, який заповнювали 0,9% розчином NaCl. Показник ЦВТ визначали у міліметрах

водного стовпчика (мм водн. ст.) за висотою рівня рідини в системі. Нульовим рівнем вважали *lig. inguinale* (пупартову зв'язку) [5]. Ступінь насичення крові киснем (SaO₂) на язичку тварини реєстрували пульсоксиметром UTASOXI Pulse Oximeter 200. Всі показники реєстрували синхронно до визначення ОШК. Ефективність нейропептиду KK-1 оцінювали за динамікою змін вихідних показників кровообігу та ступеня насиченості крові киснем та порівнюючи з показниками груп контрольної патології і цитиколіну.

Статистичну обробку результатів проведено із використанням t-критерію Стьюдента для міжгрупових відмінностей та парного критерію Вілкоксона – для внутрішньогрупових. Відмінності вважали значущими за p<0,05.

Результати та їх обговорення

Вихідні параметри кровообігу та оксигенації крові характеризувалися відносною сталістю та не мали значущих міжгрупових відмінностей (табл.).

40-Хвилинна ішемія із подальшою реперфузією ГМ призвела до різкого зниження ОШК та його невідновлення (no-reflow syndrome) в групі тварин КП. Паралельно зі зниженням ОШК реперфузійні зміни виявилися падінням АТ у стегновій артерії (максимально на 39,5%, а до кінця 7 доби – на 15%), синхронним зниженням ЦВТ (від 19% до 32% протягом 7 діб) та зменшенням оксигенації крові нижче критичних 90% (рис. 1, 2, 3, 4).

Отримані результати збігаються з даними літератури [12, 13] та характерною клінічною картиною хворих на ішемічний інсульт.

Нейропептид KK-1 коригував показники церебрального та системного кровообігу, починаючи з першого введення. Відтак, ОШК протягом 12 год постішемічного періоду змен-

Таблиця

Базальний рівень об'ємної швидкості кровообігу у внутрішній сонній артерії, артеріального тиску у стегновій артерії, центрального венозного тиску та насичення киснем крові судин язика щурів до відтворення моделі ішемії-реперфузії головного мозку (n=21)

Показники	Дослідна група		
	КП, 0,9% NaCl, n=7	цитиколін, 250 мг/кг, n=7	КК-1, 0,02 мг/кг, n=7
ОШК у внутрішній сонній артерії, мл/хв	7,7±0,16	7,7±0,26	7,6±0,17
АТ у стегновій артерії, мм рт. ст.	107,1±2,3	116,4±1,5	114,3±1,8
ЦВТ, мм водн. ст.	74,7±1,01	75,1±1,76	76,6±2,6
SaO ₂ , %	99,0±0,0	99,0±0,0	99,0±0,0

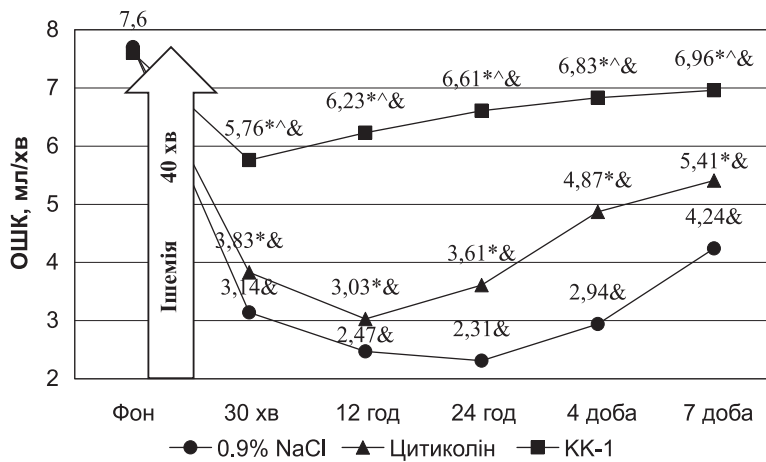


Рис. 1. Динаміка об'ємної швидкості мозкового кровообігу на тлі застосування 0,9% NaCl, цитиколіну та нейропептиду КК-1 після ішемії-реперфузії головного мозку у щурів (n=21)
Примітка. Тут і на рис. 2, 3 і 4: статистично значущі відмінності (p<0,05) * – із групою контрольної патології, ^ – із групою цитиколіну, & – внутрішньогрупової динаміки порівняно з вихідним показником

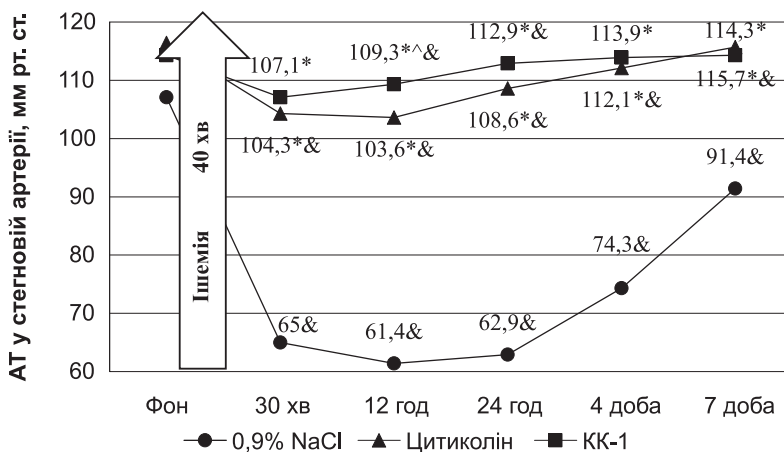


Рис. 2. Динаміка артеріального тиску у стегновій артерії щурів на тлі застосування 0,9% NaCl, цитиколіну та нейропептиду КК-1 після ішемії-реперфузії головного мозку (n=21)

шувалася тільки на 23,8%, що на 44% менше за показник групи КП (p<0,05). Зростання ОШК під впливом нейропептиду КК-1 виявилось лінійним та характеризувалося позитивною динамікою. На 4 добу постішемичного періоду ОШК становила 6,83 мл/хв (на 132% та 40% більше за показники груп КП та цитиколіну, p<0,05), відновлюючись на 92% від вихідного рівня на 7 добу. За вказаним показником нейропептид КК-1 перевищував препарат порівняння цитиколін протягом усього періоду спостереження (p<0,05, рис. 1).

Аналізуючи вплив нейропептиду КК-1 та референс-препарату цитиколіну на показники системного кровообігу, ми з'ясували їх здатність відновлювати вихідний рівень АТ у стегновій артерії. Під впливом нейропептиду КК-1 АТ у стегновій артерії відновлювався на 98% вже протягом 1 доби реперфузії (p<0,05 з групою КП). Починаючи з 1 доби постішемичного періоду, динаміка означеного показника характеризувалася поступовим збільшенням. На 7 добу АТ у стегновій артерії сягав 100% вихідного рівня (p<0,05 з групою КП). У тварин без лікування (група КП) вказаний показник відновлювався тільки на 85% впродовж 7 днів. Значення АТ під впливом референс-препарату цитиколіну виявилось зіставним із таким у групі нейропептиду КК-1 (рис. 2).

Як показано на рис. 3, гемодинамічний зсув за ІР у тварин групи КП характеризується зниженням ЦВТ та його максимальним падінням на 1 добу (на 32%). Відомо, що зменшення венозного відтоку крові від тканини ГМ поглиблює метаболічну кризу нейронів, сприяє лактатацидозу, набряку тканини, спричиняє запалення та апоптоз. Оскільки стан ЦВТ є важливим фактором кровопостачання мозку в постреперфузійному періоді, важливою є здатність нейропептиду КК-1 відновлювати вихідне значення цього показника.

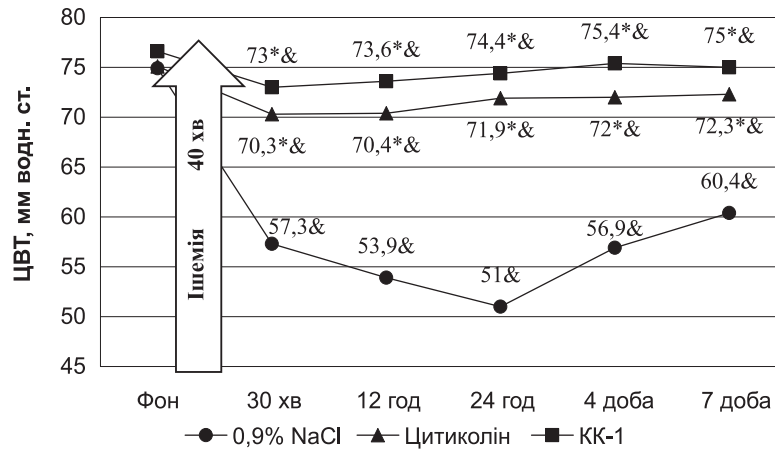


Рис. 3. Динаміка центрального венозного тиску у щурів на тлі застосування 0,9% NaCl, цитиколіну та нейропептиду KK-1 після ішемії-реперфузії головного мозку (n=21)

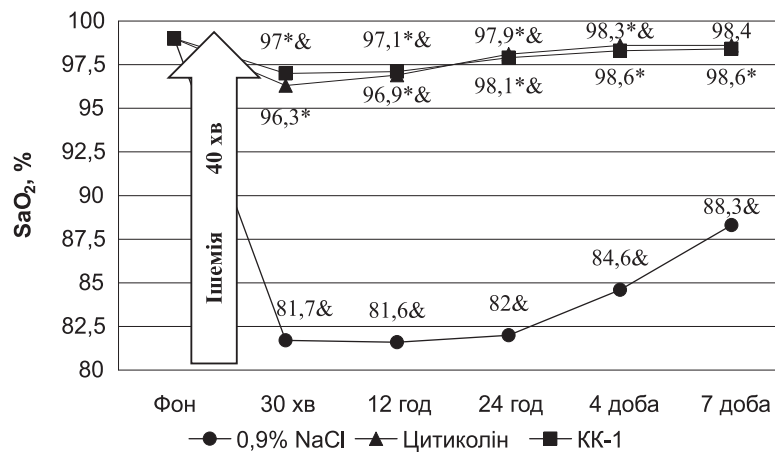


Рис. 4. Динаміка насичення киснем крові судин язика щурів на тлі застосування 0,9% NaCl, цитиколіну та нейропептиду KK-1 після ішемії-реперфузії головного мозку (n=21)

Під його впливом ЦВТ протягом короткого періоду (перші 30 хв) знижувався на 4,7%, поступово підвищувався в динаміці і вже до 7 доби був лише на 2% меншим за вихідний рівень. Таким чином, вплив нейропептиду KK-1 на постачання ГМ артеріальною кров'ю та відтік венозної виявився синхронним та, на нашу думку, достатнім для уникнення значного первинного ураження тканини ГМ. Це частково може пояснити його антиішемічну активність, виявлену у попередніх дослідженнях. У цих же умовах референс-препарат цитиколін незначно поступався за ефективністю нейропептиду KK-1, однак відмінність показників обох груп не сягала статистично вірогідних значень.

Одночасно з виявленим позитивним впливом нейропептиду KK-1 на церебральний та системний кровообіг за даними пульсоксиметрії встановлено його здатність покращувати насиченість крові киснем (рис. 4). Ця властивість фармакологічного препарату характеризувалася тим, що сатурація гемоглобіну киснем протягом реперфузійного періоду не була нижчою за 97%, що є достатнім для нормального забезпечення киснем ішемізованої тканини мозку. Впродовж усього періоду спостереження показник SaO₂ продовжував лінійно зростати, сягаючи 98,3% та 98,4% на 4 та 7 добу відповідно (p<0,05 із групою КП). Таким чином, здатність нейропептиду KK-1 підвищува-

ти оксигенацію крові можна вважати однією зі складових його антигіпоксичної дії, виявленої раніше за допомогою тесту нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією.

Отже, антигіпоксична дія нейропептиду KK-1, виявлена раніше, підтверджується його позитивним впливом на гемоциркуляцію, системний АТ та оксигенацію крові. Вона є комплексною та полягає у нормалізації судинного компонента кровопостачання ГМ і підвищенні насиченості крові киснем. За вказаними показниками цей фармакологічний препарат не поступається референс-препарату із вираженою церебропротекторною активністю цитиколіну. Результати дослідження дозволяють вважати нейропептид KK-1 перспективним для подальшого фармакологічного та клінічного вивчення.

ВИСНОВКИ

1. Модельна ішемія головного мозку з подальшою реперфузією відтворює циркуляторну дисфункцію, що виявляється суттєвим зниженням об'ємної швидкості кровотоку у внутрішній сонній артерії, системного артеріального та центрального венозного тиску, насичення крові киснем.

2. Тетрапептид Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide (KK-1), для якого встановлена антиішемічна та антигіпоксична активність, нормалізує показники церебрального та системного кровообігу та оксигенацію крові.

3. Артеріальний та венозний компоненти кровозабезпечення мозку відновлюються синхронно та практично повністю під дією KK-1. Динаміка артеріального тиску корелює із показниками церебрального кровообігу та відновлюється на 100% під дією нейропептиду KK-1.

4. За всіма наведеними показниками нейроактивний пептид KK-1 не поступається або перевершує дію референс-препарату із вираженою церебро-

протекторною активністю цитиколіну.

5. Нейропептид КК-1 є перспективним засобом для подаль-

шого експериментального та клінічного дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дейко Р.Д., Штрыголь С.Ю., Колобов А.А. // *Обзоры по клин. фармакол. и лекарственной терапии.* – 2013. – Т. 11. – С. 46.
2. Зозуля І.С., Зозуля А.І. // *Укр. мед. часопис.* – 2011. – №5 (85). – С. 38-41.
3. Ковалицкая Ю.А., Садовников В.Б., Золотарев Ю.А., Наволоцкая Е.В. // *Биорг. химия.* – 2009. – №35 (4). – С. 493-500.
4. Пат. №2537560 С2 Россия, МПК С 07 К 5/11 (2006.1) А 61 К 38/07 (2006.1) А 61 Р 25/00 (2006.1) *Тетрапептид и средство, обладающее церебропротекторной и антиамнестической активностью (варианты)* / Р.Д.Дейко, Е.А.Кампе-Немм, А.А.Колобов, В.М.Шпень, С.Ю.Штрыголь; заявитель и патентообладатель ООО «Научно-производственная фирма «ВЕРТА» (RU). – Заявка 2013119051/04, 25.04.2013. – Заявл.: 25.04.2013. Оpubл.: 10.01.2015. – Бюл. №1, 2015. – 13 с.
5. Ходаківський О.А. // *Biomedical and Biosocial Anthropol.* – 2011. – №16. – С. 7-9.
6. Ходаковский А.А., Маринич Л.И., Багаури О.В. // *Врач-аспирант.* – 2013. – №3 (58). – С. 69-76.
7. Шведський В.В., Ходаківський О.А. // *Буковинський мед. вісник.* – 2012. – Т. 16, №1 (61). – С. 150-156.
8. Dickenson J. *Molecular Pharmacology: from DNA to drug discovery.* – New York: John Wiley&Sons Ltd, 2013. – 409 p.
9. *Encyclopedia of Molecular Pharmacology* / Ed. by S.Offermans, W.Rosenthal. – 2-nd ed. – Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2008. – 1505 p.
10. *Manual of Stroke Models in Rats* / Ed. by Yanling Wang-Fisher. – London, New York: CRC Press, 2009. – 332 p.
11. Mohr J.P. *Stroke – Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* – Saunders, 2011. – 1520 p.
12. *New Strategies in Stroke Intervention: Ionic Transporters, Pumps and New Channels* / Ed. by L. Annunziato. – New York: Humana Press, 2009. – 254 p.
13. Nouh A. // *Frontiers in Neurol.* – 2014. – Vol. 5. – Article 30.

КОРЕКЦІЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ТА СИСТЕМНОГО КРОВООБІГУ ЩУРІВ ІЗ МОДЕЛЛЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ-РЕПЕРFUЗІЇ НОВИМИ НЕЙРОПЕПТИДАМИ, ПОХІДНИМИ ЛАНКИ АКТГ¹⁵⁻¹⁸

Р.Д.Дейко, С.Ю.Штрыголь, О.О.Колобов*, О.А.Ходаківський**, Л.Б.Іванчик

Національний фармацевтичний університет, ФДУП «Державний науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів» ФМБА Росії, м. Санкт-Петербург*, Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова**

Ключові слова: експеримент; церебральний кровообіг; системний кровообіг; ішемія-реперфузія; нейропептиди

Цереброваскулярні захворювання залишаються однією з провідних проблем сучасної медицини та фармації. Наразі є актуальним створення нових нейропротекторів та впровадження їх у клінічну практику. Створено низку нейропептидів, похідних ланки АКТГ¹⁵⁻¹⁸ загальної структури Acetyl-Lys-Lys-Arg-Arg-amide. Вони нетоксичні, стійкі до дії ферментних систем крові завдяки введенню до структури D-форм лізину та аргініну та їх N-метильованих похідних. Для них встановлено виражену антиішемічну та ноотропну дію, сприятливий спектр психотропної активності. Відкритим залишається питання механізму реалізації антигіпоксичної дії, виявленої для сполуки Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide (КК-1). Мета дослідження – дослідити вплив нейропептиду КК-1 на показники церебрального та системного кровообігу та оксигенацію крові. Виміряні об'ємна швидкість кровообігу у внутрішній сонній артерії, артеріальний тиск у стегновій артерії, центральний венозний тиск та рівень оксигенації крові на тлі ішемії-реперфузії головного мозку. З'ясована здатність нейропептиду КК-1 повністю відновлювати рівень артеріального тиску у стегновій артерії та центрального венозного тиску протягом 7 днів спостереження. Об'ємна швидкість кровообігу у внутрішній сонній артерії була достатньою для нормальної перфузії головного мозку протягом усього постішемічного періоду. Насиченість крові киснем коливалася у межах 97-98%, що наближається до показника норми. За вказаними параметрами нейропептид КК-1 переважав дію препарату порівняння цитиколіну. Позитивний вплив нейропептиду КК-1 на гемодинамічні показники та оксигенацію крові за ішемії-реперфузії головного мозку засвідчують його церебропротекторний ефект. Фармакологічний препарат перспективний для подальших експериментальних та клінічних досліджень.

КОРРЕКЦИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО И СИСТЕМНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ КРЫС С МОДЕЛЬЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ НОВЫМИ НЕЙРОПЕПТИДАМИ, ПРОИЗВОДНЫМИ УЧАСТКА АКТГ¹⁵⁻¹⁸**Р.Д.Дейко, С.Ю.Штрыголь, А.А.Колобов*, А.А.Ходаковский**, Л.Б.Иванцык****Национальный фармацевтический университет, ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург*, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова*****Ключевые слова: эксперимент; церебральное кровообращение; системное кровообращение; ишемия-реперфузия; нейропептиды*

Цереброваскулярные заболевания остаются одной из ведущих проблем современной медицины и фармации. Создание новых нейропротекторов и внедрение их в клиническую практику является актуальным заданием. Создан ряд нейропептидов, производных участка АКТГ¹⁵⁻¹⁸ общей структуры Acetyl-Lys-Lys-Arg-Arg-amide. Они нетоксичны, устойчивы к действию ферментных систем крови благодаря введению в их структуру D-форм лизина и аргинина, а также их N-метилированных производных. Для них установлено выраженное антиишемическое и ноотропное действие, благоприятный спектр психотропной активности. Открытым остается вопрос механизмов реализации антигипоксического действия, обнаруженного у соединения Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide (КК-1). Цель исследования – изучить влияние пептида КК-1 на показатели церебрального и системного кровообращения и оксигенацию крови. Измерены объемная скорость кровотока во внутренней сонной артерии, артериальное давление в бедренной артерии, центральное венозное давление и уровень насыщения кислородом крови на фоне ишемии-реперфузии головного мозга. Обнаружена способность нейропептида КК-1 полностью восстанавливать уровень артериального давления в бедренной артерии и центрального венозного давления на протяжении 7 дней наблюдения. Объемная скорость кровотока во внутренней сонной артерии введения была достаточной для нормальной перфузии головного мозга на протяжении всего постишемического периода. Насыщенность крови кислородом колебалась в пределах 97-98%, что приближается к показателю нормы. По влиянию на указанные параметры нейропептид КК-1 превосходил действие препарата сравнения цитиколина. Положительное влияние пептида КК-1 на показатели церебрального и системного кровотока и насыщение крови кислородом при ишемии-реперфузии головного мозга подтверждает его церебропротекторный эффект. Фармакологический препарат перспективен для дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Тел. (57) 706-30-69. E-mail: roman.deyko@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 27.04.2015 р.

УДК 615:57.034

ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКАДІАННОЇ ДИНАМІКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЩУРІВ

К.О.Калько, С.М.Дроговоз, А.Ю.Позднякова, Н.В.Захарко*

Національний фармацевтичний університет
Рівненський державний базовий медичний коледж*

Ключові слова: циркадіанний ритм; антиоксидантна система; щури-самиці; щури-самці

PECULIARITIES OF CIRCADIAN DYNAMICS OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM AND LIPID PEROXIDATION IN RATS

K.O.Kal'ko, S.M.Drogovoz, A.Yu.Pozdniakova, N.V.Zacharko*

National University of Pharmacy, State Basic Medical College of Rivne*

Key words: circadian rhythm; antioxidant system; female rats; male rats

The activity of the liver as the central metabolic laboratory of an organism has a clear circadian rhythm due to the dependence of the daily flow of metabolic processes in the body. An important linking element of the cellular metabolism of circadian rhythms is the body's antioxidant system (AOS) activity and lipid peroxidation (LPO). As a result of this research the circadian dependence of the LPO-AOS activity has been determined, however, not all of the components of the AOP system "work" equivalently during the day. According to the key components of the AOP activity the maximal "sustainability" of AOS is observed in the morning and the minimal – in the evening and at night. No significant sex differences between female-rats and male-rats have been found.

Ритмічність перебігу процесів в організмі від системного до клітинного рівня – добре відомий факт. Найбільш важливими та вивченими є циркадіанні (добові) ритми, функціонування яких забезпечує циркадіанна система. Дана ієрархічно структурована система включає центральний (супрахіазматичні ядра гіпоталамусу) та периферичні осцилятори, до яких відноситься і печінка [4, 9]. Печінка як метаболічна лабораторія організму за рахунок властивості циркадіанної залежності перебігу метаболічних процесів вносить свої корективи в загальноорганізмів організації циркадіанного ритму [11, 12]. Зокрема, стан антиоксидантної системи організму (АОС) та активність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – важлива об'єднуюча ланка клітинного метаболізму у циркадіанних ритмів.

Метою нашої роботи було встановлення циркадіанної ди-

наміки стану АОС організму та добової активності процесів ПОЛ у гепатоцитах самиць та самців щурів.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на інтактних щурах обох статей (березень 2015 року). У фіксовані години доби: 03.00; 09.00; 15.00; 21.00 тварин декапітували під тіопенталовим наркозом та проводили забір біоматеріалу (печінки, сироватки крові) для подальших досліджень. Досліди проводились на 64 щурах, в кожній групі з досліджуваних годин було по 8 самиць та 8 самців масою 170-220 г. У вечірній та нічний період досліди проводили під інфрачервоною лампою, що нівелює вплив світлового фактора на синтез мелатоніну [8]. В гомогенаті печінки визначали: вміст ВГ і ТБК-АП, активність СОД і каталази – базових показників, що відображають стан системи ПОЛ-АОС [3, 5].

Дані підлягали статистичному опрацюванню за допомогою програми Cosinor-Analysis 2.4 for Excel 2000/XP та пакету статистичних програм «Statistica 8,0». Використовували непараметричний критерій Манна-Уїтні. При порівнянні статистичних показників був прийнятий рівень значущості $p < 0,05$ [7]. Аналіз хронограм включав визначення: акрофази (часу доби, коли реєструється максимальне значення досліджуваного показника); батифази (часу доби, коли реєструється мінімальне значення досліджуваного показника); мезору (середнє значення досліджуваного показника протягом доби) і амплітуди (різниця між акрофазою та мезором) показників ПОЛ та АОС [4].

Результати та їх обговорення

Хроноритм вмісту ВГ в клітинах печінки в інтактних тварин в умовах фізіологічної норми мав синусоїдальний характер. Для тварин обох статей акрофаза вмісту ВГ синфазна – 15.00 год та становить відповідно $154,25 \pm 14,82$ ум. од. – самиці; $157,75 \pm 14,87$ ум. од. – самці,

К.О.Калько – аспірант з відривом від виробництва кафедри фармакології, старший лаборант кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Н.В.Захарко – викладач фармацевтичних дисциплін, методист Рівненського державного базового медичного коледжу

Таблиця 1

**Показники циркадіанних ритмів системи
«перекисне окиснення ліпідів – антиоксидантний захист»
у самиць та самців (n=64)**

Година доби	Показник	Самиці	Аналіз даних	Самці	Аналіз даних
АОЗ	ВГ, ум. од.				
	03.00	87,52±9,04*	++	70,74±19,64*	+
	09.00	105,21±12,85*	+++	105,65±11,98*	+++
	15.00	154,25±14,82	++++	157,75±14,87	++++
	21.00	78,33±15,93*	+	89,71±19,15*	++
	СОД, ум. од.				
	03.00	42,59±4,37	++	47,09±4,00	+++
	09.00	48,83±2,84	++++	48,35±3,73	++++
	15.00	46,04±3,98	+++	44,28±3,67	++
	21.00	39,36±3,74	+	40,16±4,09	+
	Каталаза, мккат/л				
	03.00	43,60±3,17*	+	45,77±7,07*	+
	09.00	50,46±6,77*	+++	48,13±6,33*	++
	15.00	78,22±4,74	++++	81,37±1,43	++++
	21.00	50,08±2,94*	++	50,27±4,88*	+++
	ПОЛ	ТБК-АП, мкмоль/г тканини			
03.00		25,85±3,13*	+++	26,93±2,46	+++
09.00		16,24±2,58	+	16,12±5,46	+
15.00		17,21±3,58	++	19,74±10,04	++
21.00		30,51±1,14*	++++	34,40±3,13*	++++

Примітки:

- 1) * – відхилення показника в групі достовірно значущі (p<0,05) відносно показника в групі тварин 15.00;
2) + – батифаза досліджуваного показника; ++; +++ – мезор досліджуваного показника; ++++ – акрофаза досліджуваного показника.

Таблиця 2

**Хронобіологічна характеристика стану системи
«перекисне окиснення ліпідів – антиоксидантний захист»
(циркадіанний ритм); (n=64)
(програма Cosinor-Analysis 2.4 for Excel 2000/XP)**

Показники		Мезор	Амплітуда
ВГ, ум. од.	самиці	106,33±5,02	35,97±6,63
	самці	107,68±5,52	44,97±11,06
СОД, ум. од.	самиці	44,21±1,18	2,13±1,23
	самці	45,88±1,95	4,69±1,79
Каталаза, мккат/л	самиці	55,49±2,40	17,31±3,01
	самці	56,39±1,48	17,83±2,87
ТБК-АП, мкмоль/г тканини	самиці	21,94±1,01	8,91±2,13
	самці	24,27±0,75	9,86±1,77

тоді як батифаза реєструвалась о 21.00 год для самиць та 03.00 год для самців (табл. 1, рис. 1). Мезор даного показника АОЗ знаходиться на одному рівні: 106,33±5,02 ум. од. (самиці) та 107,68±5,52 ум. од. (самці) (табл. 2). Слід зазначити, що величина вмісту ВГ в період акрофази в 2 рази достовірно перевищує значення даного показника в батифазу у самиць та в 2,2 рази у самців, що свідчить про високу амплітуду ритму коливання рівня ВГ в гепатоцитах в залежності від часу доби.

Отже, хронограми циркадіанного ритму вмісту ВГ самиць та самців характеризується подібною архітектонікою ритму, за винятком мінімумів рівня ВГ (самиці – 21.00 год; самці – 03.00 год), а числові значення показника ВГ в однакові години достовірно значущо не відрізняються, що вказує на відсутність міжстатевих відмінностей циркадіанних коливань вмісту ВГ у тварин обох статей (рис. 1).

Вищевказана циркадіанна динаміка вмісту ВГ може бути обумовлена добовим ритмом активності ферментів пентозофосфатного циклу (ПФЦ), який як відомо є основним генератором НАДФН [1, 2]. Вміст НАДФН у клітині відіграє ключову роль для системи глутатіону, оскільки він необхідний для переходу окисненої форми глутатіону (ОГ) у відновлену (ВГ) під впливом ферменту глутатіонредуктази, та саме відновлена форма глутатіону виступає в якості «активного стабілізатора» системи ПОЛ-АОЗ і поряд з антиоксидантними ферментами відіграє лідируючу роль у забезпеченні «стабільності антиоксидантного гомеостазу» клітин і організму в цілому [1]. Дослідження циркадіанного ритму активності ключових ферментів ПФЦ: глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) та 6-фосфоглюконат дегідрогенази (6ФГДГ) науковцями проводяться, починаючи з минулого століття і до

Циркадіанний ритм коливання вмісту ВГ та ТБК-АП у клітинах печінки

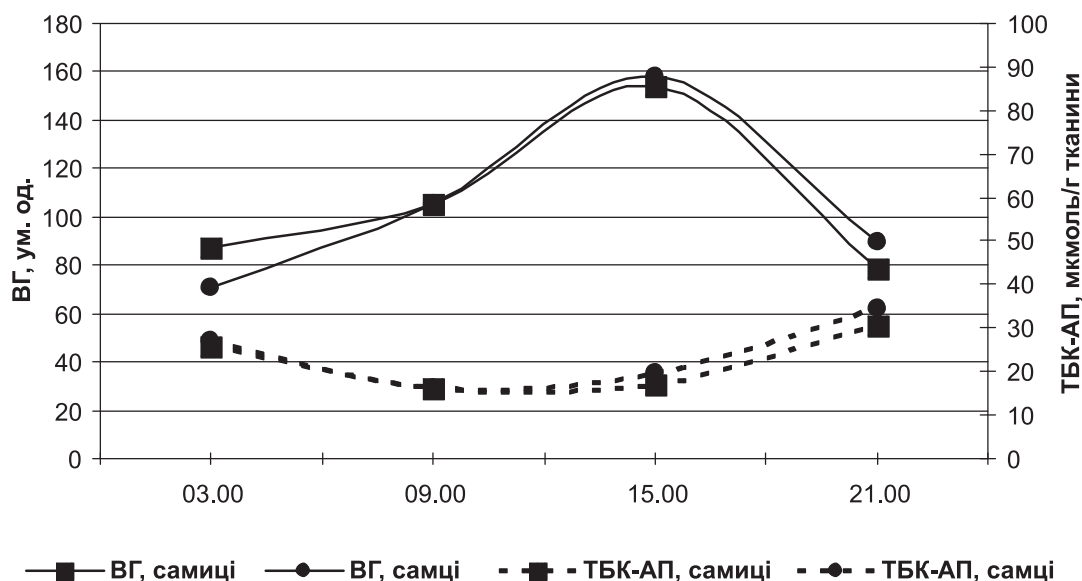


Рис. 1. Циркадіанний ритм коливання вмісту ВГ та ТБК-АП у клітинах печінки (n=32)

сьогодні у тварин з денним і нічним типом життєдіяльності в різні сезони року [2, 12]. Аналіз та систематизація цих даних щодо добового піку активності Г6ФДГ та 6ФДГ не дає можливості чітко виділити акрофазу останніх в період доби. Проте більшість результатів свідчить, що у тварин з нічним типом активності, як і у нашому випадку у щурів, акрофаза припадає на першу половину світлового дня [2]. Вищенаведене дозволяє припустити, що пік вмісту ВГ у клітинах печінки та суттєва амплітуда ритму протягом доби значною мірою зумовлена активністю ферментів ПФЦ.

СОД та каталаза – базисні ферменти системи АОЗ клітин. Статистичне опрацювання отриманих даних цих показників дозволило встановити циркадіанну динаміку активності даних ферментів у гепатоцитах. Зокрема, хронограма активності СОД відображає відносну стабільність даного фермента протягом доби, що і підтверджує мезор даного показника: $44,21 \pm 1,18$ ум. од. – самиці та $45,88 \pm 1,95$ ум. од. – самці (табл. 2). Значення амплітуди $2,13 \pm 1,23$ ум. од. – самиці та $4,69 \pm 1,79$ ум. од. – самці. Синфазність акрофази та бати-

фази в особин обох статей і аналогічна архітектоніка ритму свідчать про відсутність міжстатевих відмінностей циркадіанного коливання активності СОД у клітинах печінки.

Залишався цікавим стан циркадіанної динаміки коливання активності каталази в клітинах печінки, оскільки саме гепатоцити характеризуються її високим вмістом та активністю відносно інших клітин (еритроцити крові, кістковий мозок, нирки та слизові оболонки) [1]. Аналіз хронограм вказує на наявність чітко вираженої акрофази о 15.00 год у особин обох статей (табл. 1, рис. 1), значення якої достовірно відрізняється (в 1,6 рази) від аналогічного в батифазу (21.00 год) у самиць та в самців. Мезор ритму активності каталази у тварин був однаковий: $55,49 \pm 2,40$ мккат/л – самиці; $56,39 \pm 1,48$ мккат/л – самці. Амплітуда даного показника: $17,31 \pm 3,01$ мккат/л – самиці; $17,83 \pm 2,87$ мккат/л – самці (табл. 2).

З метою підтримки балансу системи АОЗ клітин ферменти СОД та каталаза «працюють» у фізіологічному тандемі: зокрема під дією СОД продукт дисмутації супероксиданіону – пере-

кис водню є активним субстратом для каталази [1]. Правомірно припустити, що підвищена активність каталази о 15.00 (акрофаза) є рецекторною реакцією на зростання вмісту в клітинах перекису водню – активного субстрату даного ферменту, однак вищевказаний механізм не є єдиним можливим обґрунтуванням даного експериментального факту. Зокрема в наших дослідженнях встановлено, що о 15.00 год в сироватці крові щурів обох статей спостерігається батифаза рівня загального білка, а у самців також і батифаза рівня альбуміну [10], що дозволяє припустити інтенсифікацію саме синтетичних і детоксикаційних процесів у дані години. За умов активної детоксикації купферовими клітинами печінки із системного кровотоку в дані клітини потрапляє велика кількість формених елементів, а загальновідомо, що в еритроцитах вміст каталази також надзвичайно високий [1]. Вищенаведене дозволяє припустити, що висока активність каталази о 15.00 год зумовлена не лише власне печінковою каталазою, але й еритроцитарною.

Вищенаведений аналіз циркадіанного стану системи АОЗ

Циркадіанна динаміка активності ферментів системи АОЗ

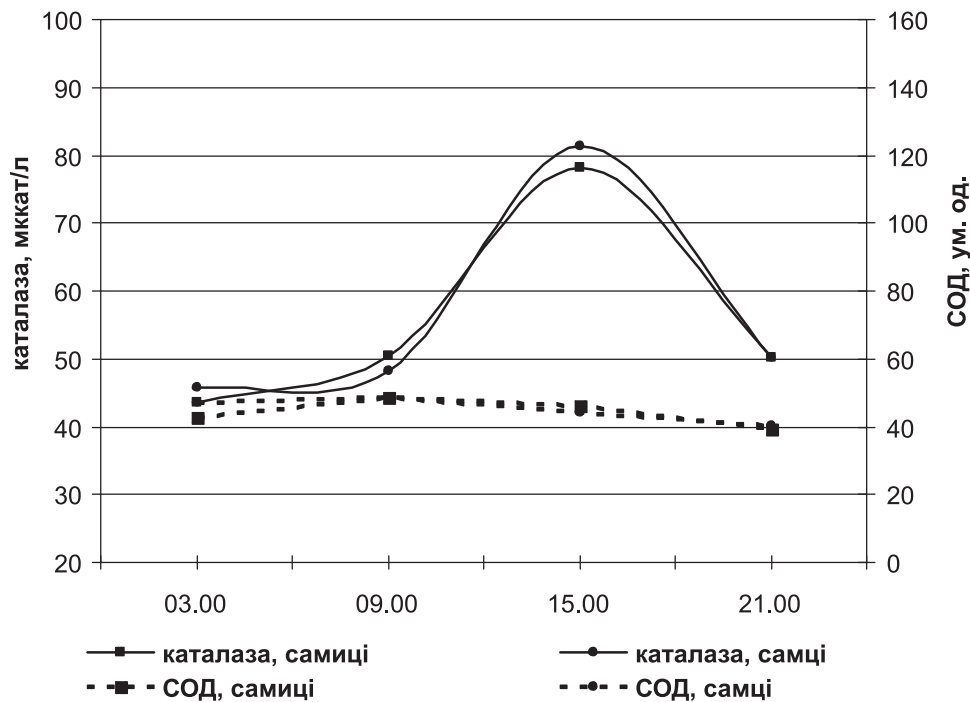


Рис. 2. Циркадіанна динаміка активності ферментів системи АОЗ (n=32)

корелює з циркадіанними коливаннями активності процесів ПОЛ. Зокрема, аналіз добової динаміки і ритмометричних параметрів вмісту ТБК-АП у гепатоцитах щурів свідчить, що концентрація даного показника має чітко виражену циркадіанну залежність із синфазною акрофазою та батифазою у самиць та самців (табл. 1). Акрофаза – 21.00 год інвертована батифазі – 09.00 год. Мезор вмісту ТБК-реактантів $21,94 \pm 1,01$ мкмоль/г (самиці) $24,27 \pm 0,75$ мкмоль/г (самці). Амлітуда даного показника складає $8,91 \pm 2,13$ мкмоль/г у самиць та $9,86 \pm 1,77$ у самців (рис. 1).

Хронограми циркадіанного коливання вмісту ТБК-АП у самиць та самців характеризуються ідентичною архітектонікою ритму, що дозволяє нівелювати міжстатеві відмінності добового ритму даного показника в клітинах печінки.

Правомірно припустити, що вечірній максимум вмісту ТБК-АП обумовлений катехоламіновою стимуляцією процесів ПОЛ [6, 13]. Оскільки у щурів акти-

вація симпатико-адреналової системи спостерігається з настанням темного періоду доби: акрофаза вмісту адреналіну – 18.00 год; батифаза – 06.00-09.00 год (за С.С.Шаповаловою). Тенденція до зниження вмісту ТБК-АП о 03.00 год відносно 21.00 год, та досягнення свого мінімуму о 09.00 год може бути обумовлена зростанням нічної секреції та рівня мелатоніну – сильного ендogenousного поглинача вільних радикалів [13]. Також, як видно на графіку (рис. 1), піки максимального вмісту ТБК-АП корелюють з мінімумом вмісту ВГ та активності СОД і каталази, що і визначає антиоксидантний статус клітини і динаміку процесів ПОЛ. Вміст ТБК-АП о 15 год несуттєво відрізнявся від такого в період батифази, та саме даний період доби характеризується найбільш вираженою активністю каталази і вмістом ВГ у клітинах (табл. 1).

Проведені дослідження в області хронобіології дозволили встановити наявність циркадіанної ритміки стану системи антиоксидантного захисту орга-

нізму (АОЗ) та активності процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведених досліджень встановлена циркадіанна залежність стану системи АОЗ та активності процесів ПОЛ.

2. Вечірні години характеризуються інтенсифікацією процесів ПОЛ, про що свідчить акрофаза вмісту ТБК-АП о 21.00 год (для тварин обох статей) і характеризується достовірним його зростанням в 1,9 рази у самиць та у 2,1 рази у самців відносно батифази. О 21.00 год прослідковується мінімум рівня ВГ у самиць; батифаза активності СОД (самиці і самці); дещо вище за мінімальну активність каталази (самиці та самці).

3. В нічні години (03.00 год) простежується тенденція до зменшення вмісту ТБК-АП (самиці та самці), що може бути зумовлено загальновідомим піком синтезу мелатоніну – 02.00 год. У тварин обох статей реєструється батифаза активності каталази; у самиць батифаза СОД, тоді як

рівень ВГ дещо зростає відносно вечірнього (21.00 год); у самців батифаза рівня ВГ з незначним зростанням активності СОД відносно вечірніх даних.

4. Ранкові години (09.00 год) характеризуються повною синфазністю ритму у тварин двох статей, зокрема реєструється батифаза вмісту ТБК-АП та акрофаза активності СОД, тоді як вміст ВГ – дещо нижчий за вміст в акрофазу, а активність каталази вища відносно періоду батифази.

5. В денні години (15.00 год) спостерігається акрофаза вмісту ВГ та активності каталази у тварин обох статей; активність СОД дещо вища за активність у батифазу; вміст ТБК-АП несуттєво вищий в період батифази.

6. Гармонічність гомеостазу системи АОЗ та активності процесів ПОЛ у фізіологічних умовах забезпечується динамічним хронорежимом різних ланок АОЗ. Однак не всі компоненти АОС рівноцінно «працюють» протя-

гом доби. За показниками активності ключових компонентів системи АОЗ – найбільша «стійкість» АОС спостерігається в ранково-денний, а мінімальна – у вечірньо-нічний періоди.

7. Подібна архітектоніка циркадіанної динаміки вмісту досліджуваних показників у тварин двох статей вказує на відсутність відмінностей між самицями та самцями та свідчить, що їх відбір за статтю не має суттєвого значення для експерименту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Біохімія: Підручник / За заг. ред. проф. А.Л.Загайка, проф. К.В.Александрової. – Х.: Вид-во «Форт», 2014. – 728 с.
2. Бышевский А.Ш., Колесник Н.В. // Вопросы мед. химии. – 1978. – Вып. 3. – С. 338-341.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. НАМН України О.В.Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
4. Дроговоз С.М. Хронофармакологія наглядно (Хронофармакологія в таблицях і рисунках): Справочник: Учеб. пособие. – Х.: Титул, 2014. – 128 с.
5. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2-х т. – Мн: Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.
6. Парахонский А.П. // Успехи современного естествознания. – 2006. – №12. – С. 68-69.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
8. Семененко С.Б. // Буковинський мед. вісник. – 2014. – Т. 18, №2 (70). – С. 99-101.
9. Akhilesh B. Reddy // Current Biol. – 2006. – №16. – P. 1107-1115.
10. Kalko K.O., Drogovoz S.M., Pozdniakova A.Yu. Circadian rhythm of albumin and total protein content in blood serum of intact rats and on the background of paracetamol hepatitis // Actual Questions of Development of New Drugs: Abstracts of International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students (April 23-24, 2015). – Kh.: NUPh, 2015. – P. 317.
11. Shigenobu Shibata // The Anatomical Record. Part A. – 2004. – P. 901-909.
12. Tong X., Yin L. // Compr. Physiol. – 2013. – №3. – P. 917-940.
13. Rutter J. // Ann. Rev. Biochem. – 2002. – Vol. 71. – P. 307-331.

ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКАДІАННОЇ ДИНАМІКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЩУРІВ

К.О.Калько, С.М.Дроговоз, А.Ю.Позднякова, Н.В.Захарко*

Національний фармацевтичний університет, Рівненський державний базовий медичний коледж*

Ключові слова: циркадіанний ритм; антиоксидантна система; щури-самиці; щури-самці

Діяльність печінки як центральної метаболічної лабораторії організму має чітку циркадіанну ритміку, що обумовлено добовою залежністю перебігу метаболічних процесів в органі. Важливою об'єднуючою ланкою клітинного метаболізму і циркадіанних ритмів є стан антиоксидантної системи організму (АОС) та активність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). У результаті проведених досліджень встановлена циркадіанна залежність активності ПОЛ-АОС, однак не всі компоненти системи АОЗ рівноцінно «працюють» протягом доби. За показниками активності ключових компонентів системи АОЗ – найбільша «стійкість» АОС спостерігається в ранково-денний, а мінімальна – у вечірньо-нічний періоди. Суттєвих статевих відмінностей між щурами-самицями та щурами-самцями не виявлено.

ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДИАННОЙ ДИНАМИКИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У КРЫС**Е.А.Калько, С.М.Дроговоз, А.Ю.Позднякова, Н.В.Захарко*****Национальный фармацевтический университет, Ровенский государственный базовый медицинский колледж****Ключевые слова:* циркадианный ритм; антиоксидантная система; крысы-самки; крысы-самцы

Деятельность печени как центральной метаболической лаборатории организма характеризуется четкой циркадианной ритмикой, что обусловлено суточной зависимостью течения метаболических процессов в ней. Важным объединяющим звеном клеточного метаболизма и циркадианных ритмов есть состояние антиоксидантной системы организма (АОС) и активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). В результате проведенных исследований установлена циркадианная зависимость активности ПОЛ-АОС, хотя не все компоненты системы АОЗ равноценно «работают» в течение суток. По показателям активности ключевых компонентов системы АОЗ наивысшая «стойкость» АОС наблюдается в утренне-дневной, а минимальная – в вечерне-ночной периоды. Существенных отличий между крысами-самками и крысами-самцами не установлено.

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.

Тел. (57) 706-30-69. E-mail: kalko_sonkina@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 20.08.2015 р.

УДК 541.49; 615.015:615.05; 616.24; 616-0.01.17.0.01.08

ВПЛИВ ГІПЕРОСМОЛЯРНОГО КОЛОЇДНОГО РОЗЧИНУ HAES-LX 5% НА ДИНАМІКУ ЗМІН РІВНЯ ЕНДОГЕННІЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ЗАПАЛЕННЯ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ

А.О.Очеретнюк

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Ключові слова: інфузійна терапія; опікова хвороба; ендогенна інтоксикація; HAES-LX 5%; лактопротеїн з сорбітолом; ізотонічний розчин

THE EFFECT OF HAES-LX 5% HYPEROSMOLAR COLLOID SOLUTION ON DYNAMICS OF CHANGES IN THE LEVEL OF ENDOGENOUS INTOXICATION AND INFLAMMATION IN THE RAT'S ORGANISM IN THE ACUTE PERIOD OF BURN DISEASE

A.O.Ocheretnyuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Key words: infusion therapy; burn disease; endogenous intoxication; HAES-LX 5% lactoprotein with sorbitol; isotonic solution

The article presents the results of studies on the level of endogenous intoxication and inflammation in rats after skin burns of the II-a degree with the area of 21-23% of the body surface and its correction with infusion solutions of lactoprotein with sorbitol, HAES-LX 5% and 0.9% solution of NaCl. On day 3 the content of the average molecular weight and the C-reactive protein increases under conditions of burn disease. In animals injected with the drugs under study the values of endogenous intoxication are statistically significantly lower compared to the rats injected with the isotonic solution. The protective effect of HAES-LX 5% hyperosmolar colloid solution and lactoprotein with sorbitol is the most expressive on the 7th day of the experiment. The drugs exhibit the antioxidant, anti-inflammatory effects and reduce the level of endogenous intoxication and inflammatory reactions in the rat's organism.

За даними ВООЗ у мирний час питома вага опікової травми складає від 5,6% до 10% і посідає третє місце серед травм. Термічні ураження супроводжуються вираженими проявами стресу і запалення, опікової аутоінтоксикації. Ендогенна інтоксикація є одним з найважливіших критеріїв опікової хвороби (ОХ), що визначають важкість стану людини [8]. Найбільш перспективним для поглибленого вивчення ендогенної інтоксикації в якості субстратів є молекули середньої маси (МСМ), тобто олігопептиди з масою від 500 до 5000 Д, що за своєю природою відносяться до білкових токсинів з високим вмістом дикарбонових і низьким – ароматичних кислот. Молекули середньої маси мають пряму мембранотоксичну дію та ініціюють появу пептидів, близьких за структурою до біорегуляторів. МСМ притаманна висока біоло-

гічна активність. Вважають, що значне підвищення вмісту МСМ у крові при різних видах патології є прогностично несприятливим показником, тому що продукти деградації біополімерів можуть чинити виражений нейротоксичний вплив на структури головного мозку. МСМ порушують фізико-хімічні властивості клітинних мембран і роблять їх більш доступними для різних шкідливих впливів метаболітів ендотоксикозу [6].

Метою роботи було встановлення динаміки змін рівня ендогенної інтоксикації та запалення у щурів з опіком (II ступеня площею 21-23% поверхні тіла) при введенні ізотонічного розчину, лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX 5%.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження терапевтичної дії інфузійних препаратів були виконані в науко-

во-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І.Пирогова, сертифікованої МОЗ України (свідоцтво про переатестацію №002/10 від 11 січня 2010 р.) на моделі ОХ (гострий період – 1, 3, 7 доба). Дослідження проведені на 32 білих щурах-самцях масою 160-180 г відповідно до вимог сучасних норм, що відображено у «Загальних етичних принципах експериментів на тваринах» (Київ, 2007), методичних рекомендаціях ДФЦ МОЗ України про «Доклінічні дослідження лікарських засобів» та правилах комітету з біоетики ВНМУ ім. М.І.Пирогова (протокол №1 від 14.01.2010 р.). Тварини були розподілені на 4 групи: I група – щури, яким проводили лише катетеризацію стегнової вени (інтактні тварини); II, III, IV групи – щури після опіку шкіри, яким проводили інфузію відповідно: 0,9% розчином NaCl; лактопротеїном із сорбітолом та HAES-LX 5%. Термічний опік II ступеня площею 21-23%

Таблиця 1

Вміст маркерів запалення та ендогенної інтоксикації в сироватці крові щурів з опіковою хворобою на тлі фармакотерапії ($M \pm m$, $n=32$)

Характеристика груп тварин		Молекули середньої маси, од. опт. щ.	С-реактивний протеїн, мг/л
Тварини без опіку (інтактні)		0,131±0,009	6,79±0,50
Опік + 0,9% NaCl (контроль)	1 доба	0,230±0,023*	10,9±0,43*
	3 доба	0,340±0,009*°	13,9±0,47*°
	7 доба	0,299±0,012*&	12,2±0,49*&
Опік + HAES-LX 5% (досліджуваний препарат)	1 доба	0,196±0,015*#	9,36±0,50*#
	3 доба	0,217±0,007*#	9,63±0,37*#
	7 доба	0,172±0,009*#&	7,95±0,14*#&
Опік + лактопротеїн із сорбітолом (референс-препарат)	1 доба	0,203±0,015*	9,52±0,28*
	3 доба	0,228±0,008*#	9,81±0,56*#°
	7 доба	0,183±0,006*#&	8,19±0,26*#&

Примітки:

- 1) * – $p < 0,05$ відносно показників у інтактних тварин;
- 2) # – $p < 0,05$ відносно показників у контрольної групи;
- 3) ° – $p < 0,05$ між показниками на 1 та 3 добу експерименту в межах однієї групи;
- 4) & – $p < 0,05$ між показниками на 3 та 7 добу експерименту в межах однієї групи.

у тварин викликали за методикою експериментальної моделі ОХ [9]. Інфузію корегуючих розчинів проводили внутрішньовенно в об'ємі 10 мл/кг маси тіла протягом 5 хв через 1 годину після моделювання патологічного стану, наступні інфузії – 1 раз на добу. Гоління тварин, нанесення опіків, катетеризацію магістральних судин та декапітацію тварин здійснювали в умовах пропофолового наркозу 60 мг/кг внутрішньоочеревинно.

Для біохімічного дослідження сироватку крові виділяли за стандартною методикою [7] та визначали вміст маркерів запального процесу, ендотоксикозу та нітрозативного стресу. Вміст середньомолекулярних олігопептидів (середніх молекул) визначали спектрофотометричним методом при довжині хвиль УФ-опромінювання 220 нм [1]. Вміст С-реактивного білка визначали імуноферментним методом набором «Rat C-Reactive Protein [CRP] ELISA Kit» (BD Biosciences, США). Вміст стабільних метаболітів оксиду азоту нітритів та нітра-

тів у гомогенаті легенів визначали за реакцією з реактивом Гріса після попередньої депротеїнізації сироватки крові ацетонітрилом. При цьому нітрати попередньо відновлювали до нітритів сумішшю, яка містила цинковий порошок та розчин амоніаку [5].

У роботі було використано три схеми фармакологічної корекції: 0,9% розчину NaCl (контроль), лактопротеїну з сорбітолом (ЛПС) (референс-препарат) та досліджуваного препарату HAES-LX 5%. Препарат ЛПС (виробництва ЗАТ «Біофарма»), до складу якого входять: альбумін – 50 г, сорбітол – 60 г, розчин натрію лактату 60% – 35 г, натрію хлорид – 0,1 г, калію хлорид – 0,075 г, натрію гідрокарбонат – 0,1 г, вода для ін'єкцій – до 1 л, чинить широкий спектр метаболічних і фармакологічних ефектів, зокрема протишоковий та детоксикаційний, сприяє нейтралізації метаболічного ацидозу [2]. Вітчизняний новий кровозамінник був розроблений в лабораторії технології трансфузійних препаратів ДУ «Інститут

патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів). HAES-LX 5% – це комплексний колоїдно-гіперосмолярний інфузійний розчин, який містить в якості колоїдної основи гідроксіетильований крохмаль з ММ 130000, п'ятиатомний спирт ксилітол, залужнювальний компонент натрію лактату, солі натрію, калію, кальцію та магнію хлориду. Осмолярність препарату складає 890 мОсмоль/л, що у 3 рази перевищує осмолярність ізотонічного розчину натрію хлориду та осмолярність плазми крові [3].

Результати та їх обговорення

Тригерними механізмами альтерації легеневої тканини при ОХ є розвиток системного запалення та ендогенної інтоксикації. На цьому тлі розвивається нітрозативний стрес [4]. Показано, що за умов ОХ у щурів формувалась системна запальна реакція та ендогенна інтоксикація (табл. 1). Так, на 1 добу експерименту відмічається зростання вмісту МСМ та С-реактивного протеїну відповідно на 75,2 та 60,8%, на 3 добу – на 159 та 104%, а на 7 добу – на 128 та 80,3% порівняно з тваринами без опіку.

Інфузія розчинами HAES-LX 5% та ЛПС приблизно в однаковій мірі виявляє протизапальну дію та зменшує прояви ендогенної інтоксикації протягом 7 діб: під час застосування HAES-LX 5% відмічається зменшення рівня МСМ та С-реактивного протеїну відповідно на 42,5 та 35,0%, а для ЛПС – на 38,9 та 32,9% відносно контрольної групи.

У щурів з ОХ на тлі запалення та ендогенної інтоксикації розвивався нітрозативний стрес (табл. 2). Станом на 1 добу в сироватці крові рівень стабільних метаболітів NO зростав на 102% порівняно з тваринами без ОХ. На 3 добу експерименту значно посилювалася продукція вазоактивних газотрансмітерів: рі-

Таблиця 2

**Вміст метаболітів нітрогеномонооксиду
в сироватці крові щурів з опіковою хворобою
на тлі фармакотерапії ($M \pm m$, $n=32$)**

Характеристика груп тварин		$\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$, мкмоль/л
Інтактні тварини (без опіку)		$5,88 \pm 0,14$
Опік + 0,9% NaCl (контроль)	1 доба	$11,9 \pm 0,46^*$
	3 доба	$14,9 \pm 0,50^{*\circ}$
	7 доба	$13,4 \pm 0,45^{*\&}$
Опік + HAES-LX-5% (досліджуваний препарат)	1 доба	$11,2 \pm 0,34^*$
	3 доба	$11,0 \pm 0,57^{*\#}$
	7 доба	$9,05 \pm 0,31^{*\#\&}$
Опік + лактопротеїн із сорбітолом (референс-препарат)	1 доба	$11,0 \pm 0,31^*$
	3 доба	$10,7 \pm 0,61^{*\#\circ}$
	7 доба	$8,80 \pm 0,23^{*\#\&}$

Примітки:

- 1) * – $p < 0,05$ відносно показників у інтактних тварин;
- 2) # – $p < 0,05$ відносно показників у контрольної групи;
- 3) ° – $p < 0,05$ між показниками на 1 та 3 добу експерименту в межах однієї групи;
- 4) & – $p < 0,05$ між показниками на 3 та 7 добу експерименту в межах однієї групи.

вень нітритів та нітратів збільшувався на 154% відносно інтактних щурів. У той же час на 7 добу ступінь нітрозативного стресу був вірогідно меншим, ніж на 3 добу: зростання вмісту нітритів і нітратів становило 128% відносно тварин без ОХ.

Введення HAES-LX 5% та ЛПС чинило депримууючий вплив на продукцію нітрогеномонооксиду. Так, на 1 добу застосування вказаних розчинів рівень стабільних метаболітів NO в сироватці крові змінювався лише на рівні тенденції. Станом на 3 добу застосування HAES-LX 5% та ЛПС відмічалось статистично вірогідне зниження вмісту нітри-

тів і нітратів відповідно на 26,2 та 28,1% відносно контролю. Натомість 7-денне застосування вказаних препаратів чинило максимальний вплив на систему вазоактивних газотрансміттерів: рівень нітритів та нітратів у сироватці крові зменшувався відповідно на 32,6 та 34,4% відносно контрольної групи тварин.

Таким чином, ОХ у щурів супроводжується формуванням ендогенної інтоксикації та запальних реакцій в організмі щурів на тлі розвитку нітрозативного стресу [4, 8]. Застосування лактопротеїну з сорбітолом та розчину HAES-LX 5% виявляє протизапальну, детоксикацій-

ну дію та зменшує прояви нітрозативного стресу. За вказаними ефектами розчин досліджуваного препарату не поступається таким у референс-препарату.

ВИСНОВКИ

1. Опікова хвороба у щурів супроводжується максимальним збільшенням рівня маркерів ендогенної інтоксикації (у 2,5 рази молекул середньої маси), запаленням (у 2,1 рази С-реактивного протеїну) та нітрозативним стресом (у 2,53 рази метаболітів $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) протягом перших трьох діб експерименту.

2. Застосування інфузійних розчинів HAES-LX 5% та лактопротеїну з сорбітолом зменшує виразність ендогенної інтоксикації, запалення та нітрозативного стресу (у 1,73 рази; у 1,63 рази – молекул середньої маси відповідно; у 1,53 рази; у 1,48 рази – С-реактивного протеїну відповідно; у 1,48 разів; у 1,52 рази – метаболітів ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) відповідно у порівнянні з 0,9% розчином NaCl на сьому добу експерименту.

3. Захисний вплив розробленого інфузійного розчину HAES-LX 5% на перебіг опікової хвороби можна пояснити лікувальною дією основних складових препарату (багатоатомних спиртів, натрію лактату), гіперосмолярністю, що значно покращує мікроциркуляцію тканин, підвищує транспорт кисню і перешкоджає розвитку системного запалення, ендогенної інтоксикації та нітрозативного стресу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А. и др. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Метод. рекоменд. – М.: Медицина, 1985. – 18 с.
2. Деклараційний пат. на винахід 32467 Україна, МПК А 61 К 9/08. Плазмозамінювальний розчин комплексної дії «Лактопротеїн з сорбітолом» / М.В.Миндюк, Б.В.Качоровський, В.Л.Новак та ін. – Львів. ін-т пат. крові та трансфуз. медицини НАМН України. – №99074351. – Заявл.: 28.07.99. Опубл.: 15.12.10. – Бюл. №7.
3. Деклараційний пат. на винахід 93776 Україна, МПК А 61 К 9/08. Комплексний колоїдно-гіперосмолярний інфузійний препарат / Б.О.Кондрацький, В.Л.Новак, Я.Б.Кондрацький. – Львів. ін-т пат. крові та трансфуз. медицини НАМН України. – № а 2009 08880. – Заявл.: 25.08.99. Опубл.: 10.03.2011. – Бюл. №5.

4. Дмитрієва К.Ю. // Мед. хімія. – 2004. – Т. 6, №4. – С. 77-80.
5. Коренман И.М. Методы определения органических соединений. – М.: Химия, 1975. – 360 с.
6. Корякина Е.В., Белова С.В. // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – №3. – С. 3-8.
7. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В.Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
8. Нетюхайло Л.Г., Харченко С.В., Костенко А.Г. // Світ медицини та біол. – 2011. – №1. – С. 131-135.
9. Regas F.C., Ehrlich H.P. // J. Trauma. – 1992. – Vol. 32, №5. – P. 557-563.

ВПЛИВ ГІПЕРОСМОЛЯРНОГО КОЛОЇДНОГО РОЗЧИНУ НАЕС-LX 5% НА ДИНАМІКУ ЗМІН РІВНЯ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ЗАПАЛЕННЯ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ

А.О.Очеретнюк

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Ключові слова: інфузійна терапія; опікова хвороба; ендогенна інтоксикація; НАЕС-LX 5%; лактопротеїн з сорбітолом; ізотонічний розчин

Представлені результати досліджень маркерів рівня ендогенної інтоксикації та запалення у щурів після опіку шкіри II ступеня площею 21-23% поверхні тіла та їх корекції інфузійними розчинами НАЕС-LX 5%, лактопротеїну із сорбітолом та 0,9% розчину NaCl. За умов опікової хвороби на 3 добу зростає вміст молекул середньої маси та С-реактивного протеїну. У тварин, яким вводили досліджувані препарати, показники інтоксикації та запалення були статистично значуще меншими в порівнянні зі щурами, яким вводили ізотонічний розчин. Протекторна дія гіперосмолярного колоїдного розчину НАЕС-LX 5% та лактопротеїну з сорбітолом найбільш виразна на 7 добу експерименту. Препарати виявляють антиоксидантну, протизапальну дію та знижують рівень ендогенної інтоксикації, запальних реакцій та нитрозативного стресу в організмі щурів.

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРОСМОЛЯРНОГО КОЛЛОИДНОГО РАСТВОРА НАЕС-LX-5% НА ДИНАМИКУ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ВОСПАЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ КРЫС В ОСТРЫЙ ПЕРИОД ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

А.А.Очеретнюк

Вінницький національний медичний університет ім. Н.І.Пирогова

Ключевые слова: инфузионная терапия; ожоговая болезнь; эссенциальная интоксикация; НАЕС-LX 5%; лактопротеин с сорбитолом; изотонический раствор

Представлены результаты исследований уровня эссенциальной интоксикации у крыс после ожога кожи II степени площадью 21-23% поверхности тела и ее коррекции инфузионными растворами НАЕС-LX-5%, лактопротеина с сорбитолом и 0,9% раствора NaCl. В условиях ожоговой болезни на 3 сутки возрастает содержание молекул средней массы и С-реактивного протеина. У животных, которым вводили исследуемые препараты, показатели интоксикации и воспаления были статистически значимо меньше по сравнению с крысами, которым вводили изотонический раствор. Протекторное действие гиперосмолярного коллоидного раствора НАЕС-LX 5% и лактопротеина с сорбитолом более выражено на 7 сутки эксперимента. Препараты проявляют антиоксидантное, противовоспалительное действие и снижают уровень эссенциальной интоксикации, воспалительных реакций и нитрозативного стресса в организме крыс.

Адреса для листування:
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
Тел. (432) 54-56-30. E-mail: anechka_azarova@mai.ru.
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І.Пирогова

Надійшла до редакції 02.11.2015 р.

ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

НАЛЕЖНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ПРАКТИКА: ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ ПРОТОКОЛІВ ПРОВІЗОРА / ФАРМАЦЕВТА У ПІСЛЯДИПЛОМНУ ОСВІТУ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ / І.А.Зупанець, О.Ф.Пімінов, Г.В.Зайченко, Н.В.Бездітко, О.М.Лищишина, О.О.Шилкіна	4
Good Pharmacy Practice: implementation of pharmacist/pharmacist protocols in the postgraduate education of pharmacy specialists / I.A.Zupanets, O.F.Piminov, G.V.Zaychenko, N.V.Bezditko, O.M.Lischishina, O.O.Shilkina	
Надлежащая фармацевтическая практика: имплементация протоколов провизора/фармацевта в последипломном образовании специалистов фармации / И.А.Зупанец, А.Ф.Пиминов, А.В.Зайченко, Н.В.Бездетко, Е.М.Лищишина, Е.А.Шилкина	

GENDER DIFFERENCES IN ANTIPLATELET THERAPY OF ISCHAEMIC HEART DISEASE / I.A.Zupanets, O.Ye.Zaprovalna, Ie.F.Grintsov, I.A.Otrishko.....	9
Гендерні особливості антитромбоцитарної терапії при ішемічній хворобі серця / І.А.Зупанець, О.Є.Запровальна, Є.Ф.Грінцов, І.А.Отришко	
Гендерные особенности антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца / И.А.Зупанец, О.Е.Запровальная, Е.Ф.Гринцов, И.А.Отришко	

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРОМБОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ТРОМБОЗОМ ГЛИБОКИХ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК / Д.В.Оклей	13
The clinical efficiency of thrombolytic therapy in patients with lower-extremity acute deep venous thrombosis / D.V.Okley	
Клиническая эффективность тромболитической терапии у больных с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей / Д.В.Оклей	

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ СПОЖИВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ХВОРИМИ НА ГОСТРИЙ ЛІМФОЇДНИЙ ТА МІЕЛОЇДНИЙ ЛЕЙКОЗ В УКРАЇНІ / Г.Л.Панфілова, О.В.Цурикова, О.В.Доровський, Ю.В.Корж	17
The results of clinical and economic analysis of drug consumption in patients with acute lymphoid and myeloid leukemia in Ukraine / G.L.Panfilova, O.V.Tsurikova, O.V.Dorovskyu, Yu.V.Korz	
Результаты клинико-экономического анализа потребления лекарственных препаратов больными острым лимфоидным и миелоидным лейкозами в Украине / А.Л.Панфилова, О.В.Цурикова, А.В.Доровской, Ю.В.Корж	

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”	24
---	----

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

THE STUDY OF THE ACTION OF THE THICK EXTRACT FROM THE LEAVES OF <i>CORYLUS AVELLANA</i> ON THE VASCULAR TISSUE PERMEABILITY / L.M.Maloshtan, G.S.Kalenichenko, O.V.Dorovskyu.....	26
Дослідження впливу густого екстракту з листя ліщини звичайної на судинно-тканинну проникність / Л.М.Малоштан, Г.С.Каленіченко, О.В.Доровський	
Исследование влияния густого экстракта из листьев лещины обыкновенной на сосудисто-тканевую проницаемость / Л.Н.Малоштан, А.С.Калениченко, А.В.Доровской	

A COMPARATIVE STUDY OF THE ANALGESIC AND ANTIPYRETIC EFFECT OF THE INTERLEUKIN-1 RECEPTORS RECOMBINANT ANTAGONIST / Ye.M.Kovalenko.....	30
Порівняльне вивчення анальгетичної та жарознижувальної дії рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 / Є.М.Коваленко	
Сравнительное изучение анальгезирующего и жаропонижающего действия рекомбинантного антагониста рецепторов интерлейкина-1 / Е.Н.Коваленко	

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕПАРАТУ «ДИКЛОКОР» / О.С.Попов, С.К.Шебеко, О.І.Шевченко, А.С.Шаламай.....	35
The experimental study of anti-inflammatory properties of the drug “Dicloror” / O.S.Popov, S.K.Shebeko, O.I.Shevchenko, A.S.Shalamay	
Экспериментальное исследование противовоспалительных свойств препарата «Диклокор» / А.С.Попов, С.К.Шебеко, О.И.Шевченко, А.С.Шаламай	

МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИАЛЬТЕРАТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕПАРАТУ «ДИКЛОКОР» ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ФУРАЗОЛІДОН-ІЗАДРИНОВОГО МІОКАРДИТУ У ЩУРІВ / І.А.Зупанець, С.К.Шебеко, О.С.Рускін 40	40
The morphological study of anti-alterative properties of the drug “Diclocor” under conditions of furasolidone-isadrine myocarditis in rats / I.A.Zupanets, S.K.Shebeko, O.S.Ruskin	
Морфологическое исследование антиальтеративных свойств препарата «Диклокор» в условиях развития фуразолидон-изадринового миокардита у крыс / И.А.Зупанец, С.К.Шебеко, А.С.Рускин	
КОРЕКЦІЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ТА СИСТЕМНОГО КРОВООБІГУ ЩУРІВ ІЗ МОДЕЛЛЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ НОВИМИ НЕЙРОПЕПТИДАМИ, ПОХІДНИМИ ЛАНКИ АКТГ ₁₅₋₁₈ / Р.Д.Дейко, С.Ю.Штриголь, О.О.Колобов, О.А.Ходаківський, Л.Б.Іванчик..... 46	46
Correction of rats’ systemic and cerebral blood circulation with the cerebral ischemia-reperfusion model using new neuropeptides, АСТН ₁₅₋₁₈ derivatives / R.D.Deiko, S.Yu.Shtrygol’, O.O.Kolobov, O.A.Khodakivskiy, L.V.Ivantsyk	
Коррекция церебрального и системного кровообращения крыс с моделью церебральной ишемии-реперфузии новыми нейрпептидами, производными участка АКТГ ₁₅₋₁₈ / Р.Д.Дейко, С.Ю.Штрыголь, А.А.Колобов, А.А.Ходаковский, Л.Б.Иванчик	
ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКАДІАННОЇ ДИНАМІКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЩУРІВ / К.О.Калько, С.М.Дроговоз, А.Ю.Позднякова, Н.В.Захарко 52	52
Peculiarities of circadian dynamics of the antioxidant system and lipid peroxidation in rats / K.O.Kal’ko, S.M.Drogovoz, A.Yu.Pozdniakova, N.V.Zacharko	
Особенности циркадианной динамики антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов у крыс / Е.А.Калько, С.М.Дроговоз, А.Ю.Позднякова, Н.В.Захарко	
ВПЛИВ ГІПЕРОСМОЛЯРНОГО КОЛОЇДНОГО РОЗЧИНУ НАЕС-LX 5% НА ДИНАМІКУ ЗМІН РІВНЯ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ЗАПАЛЕННЯ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ / А.О.Очеретнюк 58	58
The effect of NAES-LX 5% hyperosmolar colloid solution on dynamics of changes in the level of endogenous intoxication and inflammation in the rat’s organism in the acute peperiod of burn disease / A.O.Ocheretnyuk	
Влияние гиперосмолярного коллоидного раствора НАЕС-LX-5% на динамику изменений уровня эндогенной интоксикации и воспаления в организме крыс в острый период ожоговой болезни / А.А.Очеретнюк	

Літературні редактори О.Ю.Гурко
А.Л. Краснікова
Комп’ютерна верстка О.М.Білинська

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@nuph.edu.ua
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 40701; для підприємств — 40702

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

Підписано до друку 01.12.2015 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Умовн. друк. арк. 7,91. Обліков.-вид. арк. 9,15
Тираж 100 прим.