

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

Рік заснування – 1997

Назустріч VIII Національному
з'їзду фармацевтів України

КЛІНІЧНА
ФАРМАЦІЯ



CLINICAL
PHARMACY



КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦІЯ

2016 – том 20, №1

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.Зіменковський, І.А.Зупанець (**головний редактор**), В.М.Коваленко, А.А.Котвіцька, О.М.Котенко, В.Й.Кресюн, Л.М.Малоштан, 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, Ю.С.Рудик, А.С.Свінціцький, В.О.Усенко, M.Hartmann (Germany), М.І.Яблучанський, О.О.Яковлева

У черговому номері журналу представлені оригінальні статті з фармакогенетичних особливостей людини, що впливають на дію протитуберкульозних препаратів; висвітлені актуальні питання карбокситерапії як альтернативного на сьогодні варіанту традиційної фармакотерапії. Надано інформацію щодо протоколу провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських препаратів для попередження небажаної вагітності та з метою планування сім'ї. Також обговорені питання стосовно моделі взаємодії між сторонами, залученими до управління клінічними випробуваннями, в процесі роботи з даними. Наведені матеріали з доклінічного вивчення нових лікарських засобів – препаратів «Капікор», «Диклокор», нової експериментальної сполуки під умовною назвою «Малдіан», комбінованого гелю з наночастками срібла та глюкозаміном, вагінального гелю з фітоестрогенами шишок хмелю, експериментальної композиції на основі комбінації доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду.

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

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол №6 від 26.02.2016 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.



Назустріч VIII Національному з'їзду фармацевтів України

Вельмишановні колеги!

Одним із головних завдань фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я є забезпечення населення якісними, ефективними і доступними ліками, надання фармацевтичної допомоги, збереження потенціалу здоров'я та працездатності українського народу.

З'їзди фармацевтів, на яких фармацевтичне співтовариство обговорювало нагальні проблеми і напрямки подальшого розвитку сектора галузі охорони здоров'я, завжди були значущими і необхідними.

За часів незалежності нашої держави стало доброю традицією проводити професійне зібрання найвищого рівня, яке об'єднує всі складові фармації, у Харкові — «фармацевтичній столиці» України на базі Національного фармацевтичного університету.

Кожен з'їзд фармацевтів — це значуща історична подія, можливість не тільки вшанувати чотириохсоттисячне фармацевтичне співтовариство, але й підбити підсумки та обмінятися досвідом із зарубіжними колегами, представити стратегію подальшого розвитку.

У З'їзд фармацевтів України вперше серед країн СНД заснував професійне свято — День фармацевтичного працівника України. Минуло понад 10 років, і Міжнародна фармацевтична федерація запропонувала щорічно 25 вересня святкувати Всесвітній день фармацевта. У З'їзд фармацевтів України отримав статус Національного, і саме з 1999 р. ведуть свою історію галузеві форуми найвищого рівня.

На VI Національному з'їзді була прийнята Концепція розвитку фармацевтичної галузі України та впроваджене почесне звання «Заслужений працівник фармації України», а на VII був презентований результат спільної кількарічної праці — Етичний кодекс фармацевтичних працівників України. Крім того, оргкомітет представив друге видання «Фармацевтичної енциклопедії» та довідник підприємств і установ фармацевтичного сектора «Фармація України».

Згідно з посвідченням № 113 від 21 квітня 2015 р., виданим Українським інститутом науково-технічної та економічної інформації, на базі Національного фармацевтичного університету 13-16 вересня 2016 р. відбудеться VIII Національний з'їзд фармацевтів України.

За одноголосним рішенням делегатів VII Національного з'їзду фармацевтів України черговий форум відбудеться у Харкові на базі Національного фармацевтичного університету.

За славною традицією, з'їзд збереже формат свого проведення та пройде як діалог між представниками усіх сегментів галузі — освіти, науки, виробництва, дистрибуції, контролю якості, аптечної мережі, інформаційного поля, громадських організацій. У рамках з'їзду будуть висвітлені досягнення фармації, визначені вектори розвитку та обговорені нагальні проблеми. Серед них особливо гостро стоять проблеми підвищення ролі фармацевта в сучасній системі охорони здоров'я та розробка і запровадження нової концепції підготовки фармацевтичних кадрів, об'єднання численних професійних асоціацій (з імплементацією зарубіжних підходів) в єдину Всеукраїнську громадську організацію.

З огляду на коло питань, винесених до розгляду делегатів VIII Національного з'їзду фармацевтів України, галузевий форум, безсумнівно, стане видатною подією не тільки для вітчизняної фармації, а й для держави в цілому.

З повагою,
В.П.Черних,

ректор Національного фармацевтичного університету, академік НАН України, доктор фармацевтичних наук, доктор хімічних наук, заслужений діяч науки і техніки УРСР, заслужений винахідник УРСР, лауреат Державної премії України, професор.

VIII НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЇЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ 13-16 вересня 2016 року, м. Харків

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ № 1

Шановні колеги!

Організаційний комітет запрошує Вас взяти участь у роботі VIII Національного з'їзду фармацевтів України, який відбудеться **13-16 вересня 2016 року** у м. Харкові на базі Національного фармацевтичного університету (посвідчення УкрНТЕІ № 113 від 21.04.2015 р.).

У рамках проведення з'їзду відбудеться **науково-практична конференція «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи»**.

Мета з'їзду: підведення підсумків, обговорення та затвердження концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2016-2021 рр.

Робочі мови з'їзду: українська, англійська, російська.

Делегати з'їзду обираються на регіональних конференціях згідно з Положенням і квотами, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України та Фармацевтичною асоціацією України. Конференції щодо вибору делегатів проводяться регіональними асоціаціями фармацевтичних працівників **до 1 червня 2016 року**.

Організаційний внесок для одного делегата/учасника складає 995 грн (у тому числі ПДВ – 165 грн 83 коп.).

Організаційний внесок не передбачає оплати за проживання, але організаційний комітет зобов'язується розселити учасників з'їзду, якщо у реєстраційній формі Вами буде зроблена заявка. Інформація щодо проживання у готелях розміщена на сторінці з'їзду на сайті НФаУ.

Особи, які не є делегатами з'їзду, можуть взяти участь у його роботі (без права голосування) за умови сплати організаційного внеску. Їм гарантується участь у всіх заходах і отримання матеріалів нарівні з делегатами з'їзду.

Для участі тільки у **науково-практичній конференції «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» організаційний внесок для одного делегата складає 400 грн (у тому числі ПДВ – 66 грн 67 коп.)**, що гарантує одержання інформаційних матеріалів VIII Національного з'їзду фармацевтів України, участь у роботі секційних засідань, наукових симпозіумів, круглих столів, лекціях майстер-класу, воркшопів, а також публікацію тез доповідей, одержання сертифікату учасника науково-практичної конференції.

Публікація матеріалів

Матеріали науково-практичної конференції будуть опубліковані у збірнику матеріалів VIII Національного з'їзду фармацевтів України.

Текст повідомлення (одна повна або дві повні сторінки) друкується на аркуші формату А 4 (ширина полів: ліве, праве, верхнє – по 2 см, нижнє – 3 см); шрифт Times New Roman, розмір шрифту – 12, інтервал – 1,1. Прохання дотримуватися наведеної структури:

Зверху по центру без відступу першого рядка:

НАЗВА ПОВІДОМЛЕННЯ ВЕЛИКИМИ ЛІТЕРАМИ (жирним шрифтом);

прізвище та ініціали авторів; якщо автор або один із співавторів повідомлення планує виступити на конференції з доповіддю, його прізвище слід підкреслити;

назва організації /наукової установи.

Через рядок друкується основний текст повідомлення (абзацний відступ – 1,25 см; вирівнювання по ширині, автоматичне розставлення переносів).

Усі матеріали подаються у 2-х примірниках і супроводжуються направленням від організації, в якій виконано роботу, експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію, та копією квитанції про оплату публікації матеріалів (або участь у з'їзді чи конференції). Другий примірник підписується всіма авторами. До друкованого варіанту матеріалів додається електронна копія – файл, виконаний у редакторі MS Word з розширенням RTF. Кожне повідомлення оформляється у вигляді окремого файлу, названого за прізвищем першого автора (якщо автор подає більше однієї роботи, до прізвища додається її порядковий номер). Файли слід надсилати разом з паперовим варіантом або електронною поштою доданим файлом, обов'язково вказуючи у темі повідомлення «Тези».

Оплата за публікацію однієї сторінки матеріалів складає 100 грн (у тому числі ПДВ 16,67 грн).

Особи, які сплатили організаційний внесок за участь у з'їзді або науковій конференції, звільнюються від оплати за публікацію матеріалів.

Матеріали надсилати **не пізніше 1 червня 2016 р.** на адресу: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, науковий відділ НФаУ, контактний телефон/факс: (057) 706-30-71, E-mail: conference_nauka@nuph.edu.ua (обов'язково вказувати у темі повідомлення «Тези»).

До уваги учасників!

Банківські реквізити для оплати:

р/р 26003060383169

МФО 351533, код ЄДРПОУ 33481466

Одержувач:

Громадська організація «Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників».

Призначення платежу:

- організаційний внесок за участь у VIII Національному з'їзді фармацевтів України;
- організаційний внесок за участь у науково-практичній конференції;
- за публікацію тез доповідей.

При сплаті обов'язково вказувати «у тому числі ПДВ».

ОРГКОМІТЕТ VIII НАЦІОНАЛЬНОГО З'ЇЗДУ ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, відповідальний секретар оргкомітету проф. Зайченко Ганна Володимирівна. Тел.: +38 (057) 706-22-69. Тел./факс: +38 (057) 706-30-98. E-mail: pharm_congress@nuph.edu.ua

Клінічна фармакологія та фармакотерапія



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

HUMAN PHARMACOGENETIC PECULARITIES AFFECTING THE ACTION OF ANTI-TUBERCULOSIS MEDICINES

P.B.Antonenko, V.I.Kresyun, G.V.Zaychenko*, V.V.Godovan

Odesa National Medical University

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

Key words: genetic polymorphism; tuberculosis; CYP; NAT2

For a long time it is known about differences in efficiency and toxicity of medicines in different patients. This may be due to the genetic polymorphism of the human genes, which determine drug metabolism. In this connection, the study of the genetic polymorphism, which controls the processes of drug biotransformation in human, and its influence on the effectiveness and safety of treatment of different diseases, including tuberculosis (TB), is an important task of clinical pharmacology. The review presents the data on differences of genotypes, which determine the activity of two cytochromes (CYP) 450 – CYP2E1 and CYP2C9, as well as N-acetyltransferase-2 (NAT2) for the concentration in blood of the most effective antituberculosis drugs – isoniazid and rifampicin, for efficiency and toxicity of TB treatment. It has been shown that polymorphism of the CYP2C9, CYP2E1, NAT2, GST, UGT genotype in TB patients can be used as predictors of antitubercular drug-induced liver injuries. Variation of human genes that control transcription of interleukins, interferon- γ , SLC11A1, etc., allows predicting TB susceptibility and the treatment outcome.

Starting from ancient time doctors noticed the presence of differences in efficiency and toxicity of one drug in different persons. These differences can be related to the human genetic polymorphism, which determine metabolism and transport of medicines or their pharmacological activity [20]. The genetic polymorphism affects the activity of several cytochromes of (CYP) 450 CYP, such as CYP2D6, 2C9, 2C19 that can alter efficiency of certain medicines, for example codeine, tamoxifen, clopidogrel, warfarin, etc., and it also affects the enzymes activity of the second phase of biotransformation – thiopurin-methyltransferase, N-acetyltransferase-2 (NAT2) that can alter efficiency of 5-fluorouracil, azathioprin, isoniazid, etc. For today in practical medicine the genetic testing of the CYP2C9 gene is performed before administration of the anticoagulant warfarin, the CYP2C19 gene – before administration of the antiaggregant clopidogrel, etc. [20, 29, 33].

According to polymorphism of NAT2 the individuals may have the rapid, intermediate, or and slow type of acetylation. On the one hand, the genotype of “slow acetylator” can determine development and the clinical course of parodontitis, diabetes mellitus, bronchial asthma, etc. [7, 23]. On the other hand, the NAT2 polymorphism affects the rate of inactivation and, therefore, the concentration in blood of certain medicines, including antituberculosis drug isoniazid [34]. Thus, determination of the genotype/phenotype of NAT2 can serve as a supplementary method for improving the pharmacotherapy efficiency and minimization of side effects during treatment of certain diseases, for instance tuberculosis (TB). It is very important since according to the incidence of TB (59.5 cases per 100 000 of the population in 2014) Ukraine belongs to the countries with a high morbidity, which stipulates medical and social importance of the TB problem in Ukraine [11]. Among

the causes of the TB-treatment failure there is the absence of the individual approach in dosing of antituberculosis drugs in relation to the genetic polymorphism determining biotransformation of antituberculosis agents. According to the DOTS-strategy for TB-treatment adopted in Ukraine in 2006 a daily dose of isoniazid was decreased from 5-15 mg/kg of the body weight to 4-6 mg/kg. At the same time there is a shortage of information regarding the level of antituberculosis agents in the organism of patients. In most cases the studies indicate a significant prevalence of the sub-effective concentrations of drugs [35]. The main cause of the low concentration of isoniazid in blood of patients can be associated with neglecting the genetic polymorphism that affects biotransformation of antituberculosis drugs. In this connection, the study of the genetic polymorphism, which controls the processes of drug biotransformation in human, and its influence on the effectiveness and safety of treatment of TB is an important task of clinical pharmacology. It will allow to introduce genotyping as a useful tool of optimization of TB pharmacotherapy.

P.B.Antonenko – Doctor of Medicine, professor of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Odesa National Medical University

G.V.Zaychenko – Doctor of Medicine, professor, head of the Department of Clinical Pharmacology of the Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals at the National University of Pharmacy (Kharkiv)

In carriers of variant alleles *2, *3 according to the *CYP2C9* genotype (the so-called “slow metabolizers”) the concentration of rifampicin in 4 h after its administration was by 25.1 and 22.2% higher than in “intermediate metabolizers” (heterozygote genotypes *1/*2, *1/*3) and “rapid metabolizers” (homozygote genotype *1/*1), respectively; in 6 h the concentration of isoniazid was higher by 68.8 % than in “intermediate metabolizers” ($P<0.05$) [12]. It indicates decrease of biotransformation of rifampicin and isoniazid in carriers with the genotype of “slow metabolizers”, and confirms involvement of this CYP isoforms in the metabolism of the drugs studied. The *CYP2C9* enzyme can participate in the metabolism of isoniazid as *CYP2E1* (Fig. 1). Rifampicin changes into deacetyl rifampicin at first, but further metabolites of rifampicin are not exactly known. Thus, CYP isoforms are the putative participants of rifampicin biotransformation.

In carriers with variant genotypes of *CYP2E1**CD; *CC (“slow metabolizers”) there is a higher concentration of isoniazid than in individuals with the wild-type genotype *DD (“rapid metabolizers”) ($P>0.05$) [2]. These data coincide with the data of G.Ramachandran, S.Swaminathan, 2012, according to which *CYP2E1* is involved in the metabolism of isoniazid. In “slow metabolizers” the concentration of rifampicin in 6 h after its administration was also higher by 17.6% than in the “rapid metabolizers” ($P<0.05$). Based on these data it is possible to speak about a certain involvement of the enzyme *CYP2E1* in the metabolism of rifampicin and, to a lesser extent, in the metabolism of isoniazid.

In patients with pulmonary TB, who according to the *NAT2* genotype belonged to “slow acetylators” (SA), a significantly higher concentration of isoniazid in blood was observed in 4 and 6 h after its administration by 20.6 and 38.0% ($P<0.05$), respectively, than in “ra-

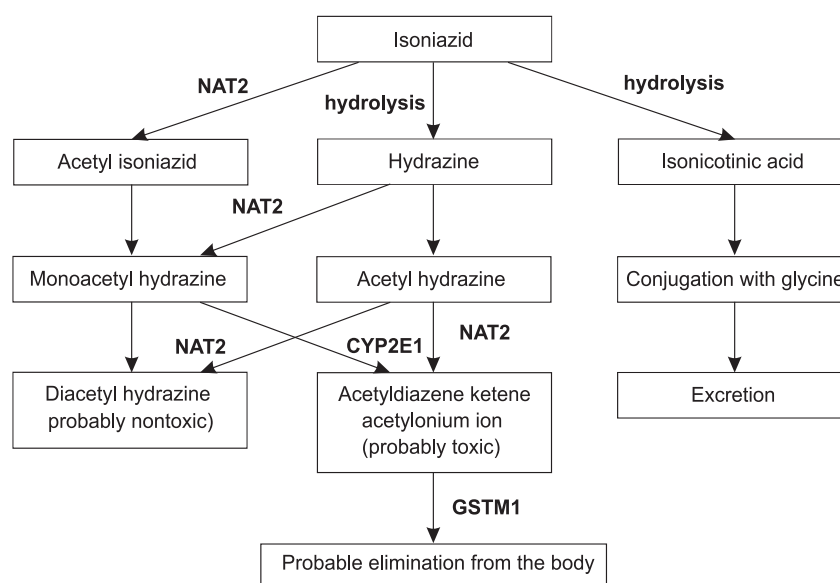


Fig. 1. The putative metabolic cycle of isoniazid (according to Geetha Ramachandran, Soumya Swaminathan, 2012 [27])

pid acetylators” (RA) [6]. The number of patients with the RA genotype, who had the sub-therapeutic concentration of isoniazid, in 6 after its administration was 2 times greater than in SA (42.4 vs 19.6%; $\chi^2=4.054$; $P<0.05$). The data presented confirm the importance of determining the *NAT2* genotype in TB-patients in order to correct the therapeutic dose of isoniazid. Therefore, detection of the *NAT2* genotype in TB-patients provides accurate information for prediction of the acetylator phenotype because of the close relationship between the acetylation genotype and the acetylator phenotype [29].

Marked inter-subject variations of rifampicin concentrations may be associated with single nucleotide polymorphisms of the human transporter gene *SLCO1B1* [37]. Variability of *carboxylesterase 2*, especially c.22263A.G in the promoter region, may also alter rifampicin metabolism by affecting the gene expression [31].

If the gene polymorphism affects the level of antituberculosis drugs in blood of TB-patients, it may also have influence on the effectiveness and toxicity of antituberculosis treatment.

According to the *CYP2C9* genotype at the end of in-patient treat-

ment the processes of resorption of TB-infiltrates and the absence of pulmonary destruction were observed in “slow metabolizers” [12]. For example, resorption of TB-infiltrates in lungs was observed in 82.8% of “rapid”, 91.0% “intermediate” and 100% “slow metabolizers” ($P>0.05$). Both at the beginning and at the end of in-patient treatment the activity of gamma-glutamyltransferase (GGT) in the blood plasma usually increased in hepatitis was higher in “slow metabolizers” than in “intermediate metabolizers” by 38.8 and 53.8%, respectively ($P<0.05$). It can be explained by high levels of isoniazid and rifampicin in this group [1].

At the beginning of treatment in “rapid metabolizers” according to the *CYP2E1* genotype the level of bilirubin in blood was higher than in “slow metabolizers” by 33.2%, the activity of alanine aminotransferase (AlAT) and GGT – by 65.6 and 41.0%, respectively ($P<0.05$) [3]. At the end of in-patient treatment the activity of aspartate aminotransferase (AsAT) and AlAT in “rapid metabolizers” was higher than in “slow metabolizers” by 49.5 and 23.9%, respectively ($P<0.05$). The high level of hepatotoxicity markers in “rapid metabolizers” can be explained by their more

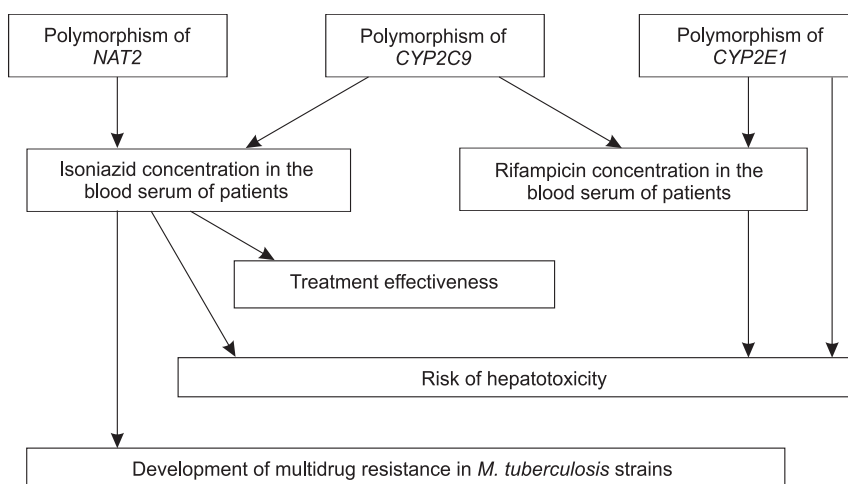


Fig. 2. The effect of the genetic polymorphism of TB-patients on pharmacokinetics of antituberculosis drugs, effectiveness and toxicity of treatment [2]

expressed capability to form toxic metabolites in the liver than in “slow metabolizers” [18, 25, 26]. It is known that CYP2E1 is involved in the cell alteration through the formation of reactive oxidation products and in the metabolism of acetone, benzene, benzo-pyrene, tetrachloride carbon and other compounds [9]. As a result, there is formation of hydrogen peroxide, free radical peroxide and hydroxyl that can damage organs, primarily the liver. According to G.Ramachandran, S.Swaminathan, 2012, the enzyme CYP2E1 is involved in formation of toxic metabolites of isoniazid. Thus, the existence of association between the genotype of “rapid metabolizers” in patients with pulmonary TB with higher risk of hepatotoxicity in relation to “slow metabolizers” is quite logical. However, some researchers did not find association between the *CYP2E1* gene polymorphism and the risk of drug-induced hepatitis [32].

According to *NAT2* in carriers of the RA genotype termination of the pulmonary destruction was 1.3 times longer than in SA (71.75 ± 6.28 against 54.71 ± 2.83 days, $P < 0.05$) [2]. At the end of in-patient treatment, according to the culture method, in individuals with the SA genotype the bacterioexcretion occurred in 1.2 times faster than in RA (67.14 ± 3.31 days vs 82.67 ± 5.94 day, $P < 0.05$; $C = 2.25 - 28.81$). This fact confirms more ra-

pid achievement of the therapeutic effect in patients with pulmonary TB with the SA genotype than in patients with the RA genotype. At the moment of hospital discharge the activity of markers of the liver damage in SA were higher than in RA. For example, the level of total bilirubin in blood was higher by 17.5% ($P < 0.01$), thymol test – by 39.8% ($P < 0.01$), the activity of ALAT and AsAT – by 23.2 and 26.4% ($P < 0.01$), respectively, GGT – by 13.7% ($P < 0.05$).

Thus, the presence of the SA genotype was associated with the better therapeutic effect of TB treatment and the greater risk of hepatotoxicity development compared to RA (Fig. 2).

The data obtained coincide with the findings of Azuma J. et al., 2013, according to which selection of the isoniazid dose in relation to the acetylation genotype reduces toxicity and improves the effectiveness of TB treatment [21]. The slow acetylator status of *NAT2* as a risk factor for isoniazid-induced hepatotoxicity was observed in the study conducted in the Tunisian patients with tuberculosis [14]. A recent meta-analysis by Wang et al. (2012) of 14 studies showed a significant association between the SA genotype and the risk of antituberculous drug-induced liver toxicity [24].

It is known that *NAT2* enzyme metabolizes isoniazid to acetyli-soniazid [29]. In SA according to

the *NAT2* genotype the biotransformation of isoniazid primarily occurs with formation of acetyl isoniazid that is less toxic, and is accompanied by the lower risk of adverse effects of isoniazid [27]. Isoniazid causes disbalance between the prooxidant and antioxidant activity. It can simultaneously increase the level of peroxidation products associated with the isoniazid-induced hepatotoxicity and decrease the activity of the antioxidant system [13]. It is known that principal toxic effects of isoniazid are associated with formation of toxic metabolites – acetyl hydrazine [28], hydrazine and hydrazones [17]. Therefore, it is logical that in carriers with the RA genotype isoniazid mainly transforms into acetyl isoniazid that is less toxic than hydrazine. In addition, the presence of mutated alleles (SA) in TB-patients is associated with a high risk of microalbuminuria – the renal excretory function disorder [5].

One more CYP-isoform can control development of drug-induced hepatotoxicity. The *G516T* polymorphism in the *CYP2B6* gene is a key predictor of the therapeutic response to treatment in TB patients [19].

Glutathione-S-transferases (GSTs) are a group of enzymes involved in detoxification of numerous medicines, including antituberculosis drugs [27]. The negative impact of the *GSTM-null* and

GSTT-null genotype in patients with tuberculosis was determined on the processes of detoxification and accumulation of metabolites in the body causing toxicity and allergic reactions [10]. The patients with pulmonary TB the genotypes of *del GSTM1* and *del GSTT1* are associated with the renal excretory function disorder under the effect of toxic anti-TB drugs. In patients with *GSTT1* gene deletion 100% incidence of the renal excretory function disorders is at the pre-hospital stage of treatment [5].

Most studies of antitubercular drug-induced liver injuries (ATLI) are focused on the genetic polymorphism of genes encoding metabolic enzymes, including NAT2, GST and CYP450 [16]. However, there are other gene polymorphisms that can affect development of ATLI. Other possible genetic variation mechanisms involve HLA (human leukocyte antigen), UDP glucuronosyltransferase (UGT), etc. The glucuronidation reaction is mediated by UGT. Currently, 15 isoforms of UGT in human are known, and 8 of them are encoded by *UGT1A*. In the Taiwan population, it was shown that the variants of *UGT1A* were associated with antituberculosis-induced hepatotoxicity [15].

Probably the immune system also contributes to the onset of ATLI. It was suggested that ATLI was more likely in subjects of the HLA-DQB1*05/*05 genotype system [16]. The logistic regression analysis showed that there was a significantly greater risk of ATLI (OR8.89; 95% CI 1.36-57.93, $P < 0.05$) in patients with the TT genotype of pregnane X receptor PXR gene (rs3814055) compared to those of the wild-type CC genotype [40].

At the individual level, the differences in the host immune response play critical roles in TB susceptibility and progression. For example, macrophages mediate the host innate immune response to *M. tuberculosis* through pathogen recognition and activation of an inflammatory response [8, 39]. Mac-

rophages also express Toll-like receptors (TLRs) that mediate production of cytokines and act as principal receptors in the innate response to *M. tuberculosis*. Polymorphism of TLR₂ is a risk factor for susceptibility to pulmonary TB by different immune mechanisms [39]. Interleukins also play important role in resistance to TB. The results obtained suggest that polymorphism of IL-10 and IL-6 is associated with the increased TB risk in the Europeans and Asians [22]. For instance, the IL-10 – 1082G/A polymorphism is associated with the increased TB risk in the Europeans, while the IL-10 – 819C/T and IL-10 – 592A/C polymorphisms in the Asians. However, the IL-6 – 174G/C polymorphism might be a genetic risk factor that decreases TB susceptibility in Asians [22]. In the severe course of TB there is a decrease of interleukin-2 production (IL-2) that is responsible for macrophage activation and initiation of the interferon- γ synthesis and at the same time there is an increase of IL-10 expression that has the immunosuppressive activity [4].

The SLC11A1-encoded product is an integral membrane protein that is exclusively expressed in the lysosomal compartment of macrophages and monocytes. The precise role of SLC11A1 in TB disease is still controversial. Li et al. (2011) showed the relationship between TB susceptibility and the D543N polymorphism of *SLC11A1* [24]. It was found that D543N (the G/A genotype) was associated with the treatment failure in patients with pulmonary TB [OR=11.61, 95%, CI=3.66-36.78] [30]. The presence of the *GSTM1* null allele is associated with the chronic form of TB. The percentage contribution of SA in the group of patients with pulmonary TB is significantly higher compared to the group of healthy individuals [4].

It was determined that polymorphisms of *CYP2C19* and *CYP2E1* in patients with pulmonary TB had no correlation with development

of the multidrug resistance (the simultaneous resistance to isoniazid and rifampicin) in strains of *M. tuberculosis*. Concerning the gene polymorphism of *CYP2C9* it should be noted that the multidrug resistant TB occurred in 22.4% of patients with the genotype of “rapid metabolizers”; in 13.6% of individuals with the genotype of “intermediate metabolizers” and did not appear in patients with the genotype of “slow metabolizers” [2]. It is noteworthy that patients with the “slow metabolizers” genotype had the highest concentration of isoniazid and rifampicin ($P < 0.05$) in relation to other genotypes of *CYP2C9*. According to the *NAT2* genotype at the completion of treatment RA had the multidrug resistant *M. tuberculosis* strains in 3.5 times more often than SA (33.3 vs 9.4%; $P < 0.05$).

Thus, the given review presents new information about the effect of the genetic polymorphism in TB-patients regulating drug biotransformation in human on the efficacy and safety of anti-TB treatment.

CONCLUSIONS

1. The screening study of the *NAT2* genotype in TB-patients allows to identify the group of patients with the genotype of “rapid acetylators” characterized by a lower efficacy of treatment and a greater risk of appearance of the multidrug-resistant *M. tuberculosis* strains, it determines the need for the individual dose selection of isoniazid in relation to the *NAT2* genotype.

2. At the beginning of the antituberculosis treatment it is recommended to determine among patients with pulmonary TB the individuals with the “slow acetylators” genotype of the *NAT2* gene, “slow metabolizers” of the *CYP2C9* gene, “rapid metabolizers” of the *CYP2E1* gene, it allows to select the group of patients with a high risk of adverse reactions, in particular hepatotoxicity that requires a careful monitoring of the liver function and its pharmacological correction.

REFERENCES

1. Антоненко П.Б. // Кубанский научный мед. вестник. – 2014. – №2 (144). – С. 12-16.
2. Антоненко П.Б. Вплив поліморфізму процесів біотрансформації ліків на ефективність проти-туберкульозної хіміотерапії у людини : Автореф. дис. ... доктора мед. наук : спец. 14.01.28 «Клінічна фармакологія». – Одеса, 2015. – 38 с.
3. Антоненко П.Б. // Одеський мед. журн. – 2014. – №3. – С. 62-67.
4. Бажора Ю.І., Сметюк О.О. // Інтегративна антропол. – 2011. – №2 (18). – С. 7-10.
5. Бажора Ю.І., Сметюк О.О., Кресюн В.Й. // Одеський мед. журн. – 2011. – №5. – С. 38-42.
6. Кресюн В.Й., Філюк В.В., Антоненко П.Б. та ін. // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – №3. – С. 24-27.
7. Пат. 54214 Україна, МПК (2006) А 61 В 10/00 Спосіб визначення схильності до пародонтиту в експерименті / С.А.Шнайдер, В.О.Ульянов (Україна); заявник і патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. – № u201007715. Заявл.: 21.06.2010. Опубл.: 25.10.2010. – Бюл. №20. – 4 с.
8. Пішак В.П., Польова С.П., Бажора Ю.І., Чеснокова М.М. // Інтегративна антропол. – 2011. – №1 (17). – С. 4-11.
9. Рудик Ю.С., Пивовар С.М., Попович А.С., Ніколаєва В.В. // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, №4. – С. 4-10.
10. Тодоріко Л.Д., Сем'янів І.О., Сака А.А. // Молодий вчений. – 2014. – №4. – С. 98-100.
11. Феценко Ю.І., Мельник В.М., Турченко Л.В. // Укр. пульмонол. журн. – 2015. – №1. – С. 5-9.
12. Antonenko P.B., Kresyun V.I. // *Molecular genetics, microbiol. and virol.* – 2014. – Vol. 29, №3. – P. 110-114.
13. Boelsterli U.A., Lee K.K. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 678-687.
14. Ben Mahmoud L., Ghozzi H., Kamoun A. et al. // *Pathol. Biol. (Paris).* – 2012. – Vol. 60, №5. – P. 324-330.
15. Chang J.C., Liu E.H., Lee C.N. et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – Vol. 16. – P. 376-378.
16. Chen R., Zhang Y., Tang S. et al. // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2015. – Vol. 40, №1. – P. 110-115.
17. Cunningham K., Claus S.P., Lindon J.C. et al. // *J. Proteome Res.* – 2012. – Vol. 9, №11. – P. 4630-4642.
18. Donald P.R., Parkin D.P., Seifart H.I. et al. // *Pharmacokinet. Dispos.* – 2007. – Vol. 63, №7. – P. 633-639.
19. Fernandes D.C., Santos N.P., Moraes M.R. et al. // *Int. J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 33. – P. 28-31.
20. Heller F. // *Acta Clin. Belg.* – 2013. – Vol. 68, №2. – P. 77-80.
21. Junichi Azuma, Masako Ohno, Ryuji Kubota et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 69. – P. 1091-1101.
22. Ke Z., Yuan L., Ma J. et al. // *Yonsei Med. J.* – 2015. – Vol. 56, №5. – P. 1274-1287.
23. Klimčáková L., Habalová V., Sivoňová M. et al. // *Mol. Biol. Rep.* – 2011. – Vol. 38, №2. – P. 1287-1293.
24. Li X., Yang Y., Zhou F. et al. // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6. – e15831.
25. Nanashima K., Mawatari T., Tahara N., Higuchi N. // *Tuberculosis (Edinb).* – 2012. – Vol. 92. – P. 253-259.
26. Perwitasari D.A., Atthobari J., Wilffert B. // *Drug Metab. Rev.* – 2015. – Vol. 47, №2. – P. 222-228.
27. Ramachandran Geetha, Swaminathan Soumya // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* – 2012. – №5. – P. 89-98.
28. Roy P.D., Majumder M., Roy B. // *Pharmacogenomics.* – 2008. – Vol. 9, №3. – P. 311-321.
29. Salazar-González R., Gómez R., Romano-Moreno S. et al. // *Mol. Biol. Rep.* – 2014. – Vol. 41, №12. – P. 7833-7843.
30. Salinas-Delgado Y., Galaviz-Hernández C., Toral R.G. et al. // *Drug Metabol. Personal. Ther.* – 2015. – Vol. 30, №3. – P. 211-214.
31. Sang Hoon Song, Ho Eun Chang, Sun Hee Jun et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2013. – Vol. 68, №6. – P. 1281-1284.
32. Sharma S.K., Jha B.K., A. Sharma et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18, №5. – P. 588-593.
33. Shin J. // *J. Pharm. Pract.* – 2012. – Vol. 25, №4. – P. 428-438.
34. Singh N., Dubey S., Chinnaraj S. et al. // *Mol. Diagn. Ther.* – 2009. – Vol. 13, №1. – P. 49-58.
35. Van Tongeren L., Nolan S., Cook V.J. et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2013. – Vol. 17, №2. – P. 221-224.
36. Wang. P.Y., Xie S.Y., Hao Q., Xiang B.F. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – Vol. 16, №5. – P. 589-595.
37. Weiner Marc, Peloquin Charles, Burman William et al. // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 2010. – Vol. 54, №10. – P. 4192-4200.

38. Wu A.H. // *Clin. Proteomics*. – 2011. – Vol. 8, №1. – P. 12-16.
39. Zhao Y., Bu H., Hong K. et al. // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8, №10. – P. 12608-12620.
40. Zazuli Z., Barliana M.I., Mulyani U.A. et al. // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2015. – Vol. 40, №6. – P. 680-684.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛЮДИНИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ДІЮ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ

П.Б.Антоненко, В.Й.Кресюн, Г.В.Зайченко*, В.В.Годован

*Одеський національний медичний університет, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету**

Ключові слова: генетичний поліморфізм; туберкульоз; CYP; NAT2

Здавна відомо про відмінності в ефективності і токсичності лікарських препаратів у різних хворих. Це може бути пов'язано з генетичним поліморфізмом генів людини, що визначають метаболізм ліків. У зв'язку з цим вивчення генетичного поліморфізму людини, що контролює біотрансформацію, та його вплив на ефективність і безпечність лікування різних захворювань, включаючи туберкульоз (ТБ), є важливим завданням клінічної фармакології. В огляді наводяться дані щодо значення відмінностей генотипів, які визначають активність двох цитохромів (CYP) 450 – CYP2E1 і CYP2C9, а також N-ацетилтрансферази-2 (NAT2), для вмісту найбільш ефективних протитуберкульозних препаратів ізоніазиду і рифампіцину для ефективності і токсичності лікування ТБ. Показано, що поліморфізм генотипів CYP2C9, CYP2E1, NAT2, GST, UGT у хворих на ТБ може використовуватись як предиктор ураження печінки, спричинене протитуберкульозними препаратами. Варіативність генів людини, що контролюють транскрипцію низки інтерлейкінів, інтерферону-γ, SLC11A1 тощо, допомагає передбачати схильність до розвитку ТБ і ефективність його лікування.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА, КОТОРЫЕ ВЛИЯЮТ НА ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

П.Б.Антоненко, В.И.Кресюн, А.В.Зайченко*, В.В.Годован

*Одесский национальный медицинский университет, Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета**

Ключевые слова: генетический полиморфизм; туберкулез; CYP; NAT2

Издавна известно об отличиях в эффективности и токсичности лекарственных препаратов при лечении разных больных. Это может быть связано с генетическим полиморфизмом генов человека, которые определяют метаболизм лекарств. В связи с этим изучение генетического полиморфизма человека, который контролирует биотрансформацию, и его влияние на эффективность и безопасность лечения различных заболеваний, включая туберкулез (ТБ), является важнейшим заданием клинической фармакологии. В обзоре приводятся данные относительно отличий генотипов, которые определяют активность двух цитохромов (CYP) 450 – CYP2E1 и CYP2C9, а также N-ацетилтрансферазы-2 (NAT2) для содержания наиболее эффективных противотуберкулезных препаратов изониазида и рифампицина для эффективности и токсичности лечения ТБ. Показано, что полиморфизм генотипов CYP2C9, CYP2E1, NAT2, GST, UGT у больных ТБ может использоваться как предиктор поражения печени, вызванного противотуберкулезными препаратами. Вариабельность генов человека, которые контролируют транскрипцию ряда интерлейкинов, интерферона-γ, SLC11A1 и т.д., позволяет предвидеть склонность к развитию ТБ и эффективность его лечения.

Address for correspondence:

2, Valihovsky lane, Odesa, 65082.

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

Odesa National Medical University

Received in 08.02.2016

УДК 615.276:616.72-002:546.264-31

КАРБОКСИТЕРАПИЯ – АЛЬТЕРНАТИВА ТРАДИЦИОННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

*С.М.Дроговоз, С.Ю.Штрыголь, М.В.Зупанец, А.В.Кононенко, Е.В.Левинская**

Национальный фармацевтический университет
ООО «Медгарант»*

Ключевые слова: карбокситерапия; оксигенация; эстетическая медицина; альтернатива фармакотерапии

CARBOXYTHERAPY IS AN ALTERNATIVE OF TRADITIONAL PHARMACOTHERAPY

*S.M.Drogovoz, S.Yu.Shtrygol, M.V.Zupanets, A.V.Kononenko, O.V.Levinska**

*National University of Pharmacy, LLC "Medgarant"**

Key words: carboxytherapy; oxygenation; aesthetic medicine; alternative of pharmacotherapy

Carboxytherapy based on dosing of carbon dioxide is a popular method for treating many diseases in the world. In medicine carboxytherapy is used to increase the tissue oxygenation that leads to the antiphlogistic and antibacterial activity, as well as to stimulate the collagen synthesis, lipolysis and elimination of toxins. This method is used as an alternative treatment in patients with chronic, poorly healing wounds, diseases of the cardiovascular system. In orthopedics carboxytherapy promotes correction of vascular and trophic disorders, pain syndromes in the joints. Thanks to its multiple mechanisms of action carboxytherapy is widely used in the world medical practice in such areas as cosmetology, dermatology, orthopedics, angiology, cardiology, neurology, pulmonology, gynecology, urology, proctology, plastic and general surgery and others.

Карбокситерапия, основанная на применении углекислого газа, во всем мире является популярным методом лечения многих заболеваний.

Общеизвестна жизненная потребность клеток в кислороде. Без кислорода наступает кислородное голодание, и все процессы жизнедеятельности организма замедляются. Для решения данной проблемы многие европейские и американские клиники используют так называемый метод «от обратного», применяя карбокситерапию: введение CO₂ подкожно или внутрикожно [8, 13].

До сих пор никому не удавалось найти единый метод лечения большинства заболеваний, но CO₂ применяется для лечения многих из них [4, 14]. Карбокситерапия не только улучшает состояние кожи, устраняет мышечно-сосудистые спазмы, купирует миофасциальный болевой синдром, ликвидирует венозный и лимфатический

застой, но и улучшает самочувствие, повышает работоспособность и качество жизни [16, 35].

Многофакторная карбокситерапия начала внедряться в медицину с назначением углекислых ванн. Сегодня фармакологический потенциал CO₂ обеспечивают следующие процедуры: «сухие» и водные диуглекислые ванны и камеры, сухие углеродные аппликации и стимуляторы глубокого дыхания, инъекционная или инвазивная карбокситерапия. При инъекционной и неинъекционной карбокситерапии CO₂ вытесняет кислород, который клетки используют, из его соединения с гемоглобином. Способность связываться с гемоглобином у CO₂ значительно выше, чем у кислорода [10, 21, 24, 29].

Карбокситерапия нашла достойное применение во многих областях медицины, но особенно большой опыт ее применения накоплен в косметологии и ортопедии [3, 25, 30]. Важным

маркером, который указывает на возраст, является кожа, в частности на лице и шее. Одной из давних ошибок была уверенность в том, что кожа выполняет пассивную роль защитной оболочки. На сегодня известно, что кожа – наибольший по площади орган, который контактирует с внешней средой и защищает организм от влияния вредных факторов [12, 22]. Защитную функцию выполняют ороговевший слой эпидермиса (защита от вредных химических и физических факторов), соединительная ткань дермы (защита от механических повреждений), кровеносные сосуды (регуляция температуры). Лимфатическая система кожи играет важную роль в механизме иммунологической защиты [15]. Любые нарушения в организме могут проявляться на коже, так как она является индикатором состояния здоровья. Кожа участвует в самых важных функциях организма: дыхании, регуляции тепла и иммунитета, обмене веществ, синтезе ферментов и медиаторов, очищении от вредных «шлаков» и освобождении от лишней воды.

С.М.Дроговоз – доктор мед. наук, профессор кафедры фармакологии и лекарственной токсикологии Национального фармацевтического университета (г. Харьков)

Е.В.Левинская – методист по эстетической косметологии ООО «Медгарант» (г. Киев)

Немецкий ученый С.Шмиц назвал кожу «наибольшей эндогенной железой» [7, 9].

Не идеальная экология больших городов, неправильные питание и образ жизни, возрастные изменения, травмы, инфекционные и аллергические заболевания служат причиной многих дерматологических проблем: увядания кожи, стрии, целлюлита, шрамов, тусклого цвета лица, мешков под глазами, выпадения волос и др. [7, 34].

В косметологии одним из частых показаний для CO₂-терапии является омолаживание (коррекция морщин, рубцов, пигментации, расширенных пор), улучшение фигуры. При этих показаниях улучшение от карбокситерапии в среднем наблюдается более чем в 75% случаев [2, 23]. В косметологии в основном используется эффект вазодилатации и быстрого восстановления внутрикожного коллагена. Этот эффект виден быстро, обычно после 2 процедур карбокситерапии или в течение 7-14 дней [28].

Стрии являются особой формой рубцовой ткани, которые плохо поддаются лечению любыми методами коррекции. Инвазивная и неинвазивная карбокситерапия являются единственным доступным, эффективным и безопасным (для всех типов кожи) методом лечения новых и старых стрий путем восстановления коллагеновых волокон. Отзывы пациентов о карбокситерапии при стриях положительны в 98% случаев [41].

Статистический анализ свидетельствует о том, что состояние при акне-рубцах и фотостарении кожи улучшается в среднем в 74% случаев после 3 месяцев лечения (акне-рубцы – 83%, фотостарение – 67%). Карбокситерапия улучшает после 1-2 процедур состояние различных типов рубцов [20].

Многие женщины и мужчины жалуются на темные круги и мешки под глазами, что делает лицо усталым и непривле-

кательным. Карбокситерапия – эффективный метод, который устраняет темные круги вокруг глаз и в этих случаях успешно заменяет блефаропластику [17].

Карбокситерапия за счет улучшения кровоснабжения волосистой части головы стимулирует рост волос, укрепляет волосяные фолликулы и применяется при выпадении волос, их медленном росте и облысении (алопеции) [32].

В косметологии альтернативной методикой инвазивной карбокситерапии является неинвазивная. Основным принципом действия последней остается прежним: омоложение достигается за счет углекислого газа, но для этого используются специальные маски и гели, которые содержат CO₂ [6, 32].

В последнее время карбокситерапия стала одним из самых популярных на Западе методов лечения целлюлита. Жировые клетки разрушаются под действием углекислого газа, в то время как остальные структуры кожи и нервной ткани остаются невредимыми. Необходимо 10-15 сеансов для получения гладкой подтянутой кожи [40]. Клинический опыт за последние 40 лет подтвердил, что в борьбе с целлюлитом и локальным ожирением карбокситерапия – высокоэффективная процедура: механическое разрушение жировых отложений под давлением CO₂, выведение токсических продуктов обмена, устранение застоя лимфы и усиление процесса липолиза (разрушения жировых клеток).

CO₂-терапия показана при лечении кожных заболеваний: нейродермита, акне, склеродермии, псориаза, экземы, рубцов и ожогов (различного происхождения), алергодерматозов, для усиления защитных свойств кожи и замедления воспалительных процессов [1, 27].

Карбокситерапия широко применяется в эстетической медицине для усиления эффектов до и после липосакции, а так-

же осложнений после нее, в период реабилитации после ожогов. Углекислый снег с успехом применяется для разрушения патологических клеток: бородавок, красной волчанки или лепрозных узлов [37].

Следовательно, в косметологии и дерматологии карбокситерапия обеспечивает насыщение клеток кислородом (оксигенацию), выраженный противовоспалительный и антисептический эффекты, стимуляцию синтеза коллагена, расщепление жиров и выведение токсинов при целлюлите, нормализацию работы сальных желез, активацию обменных процессов и кровообращения в коже при следующих показаниях:

- лифтинг и разглаживание морщин;
- восстановление иммунитета кожи, снятие воспаления (акне, розовые угри);
- осветление и выравнивание цвета кожи;
- минимизация и профилактика рубцов после акне;
- глубокая регенерация и увлажнение кожи;
- восстановление кожи после инсоляции, косметических и повреждающих процедур, а также более агрессивных методов омоложения;
- реабилитация кожи после ожогов;
- устранение отеков и пастозности, стресса и усталости кожи, темных кругов под глазами;
- сглаживание признаков фотостарения;
- устранение сниженного тонуса кожи, купероза, сосудистых изменений, гиперпигментации и веснушек; липоматоз, изменение формы после липосакции;
- подтяжка кожи, устранение второго подбородка;
- укрепление и осветление области вокруг глаз;
- уменьшение вплоть до устранения растяжек (например, после беременности), шрамов, лечение келоидов.

Карбокситерапия используется у больных с хроническими, плохо заживающими ранами. При этом происходит коррекция тканевой гипоксии благодаря эффекту Бора, воздействию на факторы роста эндотелия, стимуляции неоангиогенеза и фибробластов, синтезу коллагена, что приводит к лучшему заживлению ран (диабетических, ишемических, послеоперационных и посттравматических) [1, 31, 33].

Около трети населения Земного шара страдает от различных нарушений функции опорно-двигательного аппарата. Болезни суставов занимают ведущее место среди его патологий и часто приводят к развитию инвалидности. Традиционное лечение вышеперечисленных заболеваний, к сожалению, далеко не всегда эффективно. Более 30 лет в лечении и профилактике этих заболеваний применяется карбокситерапия для устранения воспаления, хронической суставной и мышечной боли.

В ортопедии карбокситерапия способствует коррекции сосудистых и трофических нарушений, болевых синдромов в суставах. Она наряду с решением локальных проблем оказывает системное воздействие на организм: миорелаксирующее, анальгезирующее, гемореологическое, повышающее уровень тканевой оксигенации и, как следствие, улучшающее трофику тканей. CO₂-терапия воздействует на все звенья опорно-двигательного аппарата, начиная с экстерорецепторов, заканчивая суставами, мышцами, связками. При этом карбокситерапия позволяет сократить длительность приема НПВП и уменьшить риск побочных эффектов, вызываемых этими препаратами [26, 36].

При лечении CO₂-инъекциями тендинита ахиллового связки улучшается микроциркуляция, усиливается ангиогенез, происходит вазодилатация и бла-

годаря эффекту Бора – оксигенация тканей. Курсовое применение инвазивной карбокситерапии позволяет закрепить положительный лечебный эффект в течение длительного времени при лечении остеохондроза, артритов, синовитов и других дегенеративных нарушений в области суставов. Больным подагрой рекомендуется применять углекислые гидрокарбонатные и минеральные воды с pH > 7,1 [5].

Карбокситерапия повышает сопротивляемость организма неблагоприятным факторам окружающей среды за счет выраженного антиоксидантного действия CO₂. Углекислый газ вдувают в брюшную полость для уменьшения окислительного стресса. Вводимый подкожно CO₂ мгновенно вызывает расширение сосудов и резко усиливает местное кровообращение, более чем в 3 раза повышает концентрацию кислорода в тканях [18].

Обезболивающий эффект карбокситерапии достигается уже после первых процедур при головных болях, связанных с вестибулярными нарушениями, мигренью, хронической ишемией головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) [19, 25]. Карбокситерапия, улучшая кровообращение, устраняет боли, возникающие при перемене погоды (у метеозависимых людей) и при ишемической болезни сердца, включая период после реабилитации. При невралгиях нередко достаточно 1-3 сеансов карбокситерапии, чтобы исчезли жалобы на боль [26, 38, 40].

Современная хирургия использует инертность и антисептические свойства углекислого газа, позволяющие изолировать операционную поверхность от микробиологического заражения, что помогает существенно уменьшить дозировку антибиотиков и время, необходимое для заживления ран. Первоначально при проведении опе-

раций брюшную полость заполняли воздухом для создания атмосферных условий, близких к физиологическим, в дальнейшем для этого стали использовать подавляющий жизнедеятельность микробов CO₂. Современные исследования доказали, что операционную рану удобнее всего заполнять более тяжелым, чем воздух углекислым газом [39].

Кроме того, в хирургии «подушка» из углекислого газа оберегает операционную рану от подсыхания тканей, способствует заживлению после применения кожных имплантатов, состояний после операции по поводу карпального туннеля, контрактуры Дюпюитрена [38].

Популярная в современном мире лапароскопическая хирургия тоже не обходится без CO₂. Инъекции CO₂ безопасно используются в течение многих лет для облегчения эндоскопических операций на брюшной полости, чтобы увеличить и стабилизировать полость тела для лучшей видимости операционного поля [25, 30].

В хирургии CO₂-лазер имеет название абляционный и используется для разглаживания рубцов на коже. В качестве скальпеля CO₂-лазер используется во время хирургических вмешательств, при удалении бородавок либо папиллом. После такой процедуры, в отличие от обычного разреза скальпелем, практически не остается следов на коже: разрез CO₂-лазером производится намного тоньше, а кровотечение останавливается CO₂-лучом [33].

Обеззараживанием операционных ран применение углекислого газа в хирургии не исчерпывается. Вдыхание углекислого газа в малой концентрации вызывает углубленное и учащенное дыхание из-за рефлекторной стимуляции дыхательного центра, а также возбуждения сосудо-двигательного центра и повышение АД. Этим рефлексом пользуются для стиму-

ляции легочной вентиляции CO_2 с кислородом в соотношении 5-7% CO_2 и 93-95% O_2 при наркозе, после операций, для стимуляции дыхания при угнетенной легочной вентиляции, для предотвращения послеоперационной пневмонии и в случае резкого падения АД [11, 32].

Смесь CO_2 с кислородом используют при угнетении дыхательного центра ингаляционными наркотическими препаратами, окисью углерода, сероводородом, при асфиксии новорожденных, вызванной обвитием пуповиной, во время наркоза и после операции с целью предупреждения ателектаза легких и пневмонии.

Показанием для карбокситерапии являются заболевания сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда в фазе выздоровления для улучшения коронарного кровотока, стенокардия), порок сердца, артериальная гипертензия 1 и 2 стадии вне криза, симптоматическая артериальная гипертензия, нейроциркуляторная дистония по гипотоническому, кардиальному, аритмическому и смешанному типам, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, тромбофлебиты в стадии ремиссии, для уменьшения симптомов варикозной болезни, телеангиэктазии (сосудистые звездочки), синдром Рейно, эндартериит, лимфатические и венозные отеки, атеросклероз, диабетические микроангиопатии, акроцианоз [9, 12].

Карбокситерапия, укрепляя эндотелий сосудов, улучшает кровообращение сердца, мозга, желез внутренней секреции, эффективна при микроангиопатиях, возникающих вследствие сахарного диабета, при воспалении органов мочеполовой системы, мигрени [15, 18].

Карбокситерапия используется во флебологии, при венозной и лимфатической недостаточности, так как стимулирует

артериальную, венозную и лимфатическую микроциркуляцию. CO_2 вызывает прямое расширение кровеносных сосудов с увеличением скорости кровотока, особенно заметное улучшение его в капиллярах, а также значительно снижает боль и отеки. В ангиологии, флебологии и диабетологии карбокситерапия считается одной из наиболее эффективных процедур для лечения ишемических патологий нижних конечностей, болезни Рейно, болезни Бургера, ангиопатий при сахарном диабете, периферийных окклюзионных артериальных заболеваний [17]. Углекислый газ также вводят непосредственно в кровотоки при определенных диагностических и лечебных процедурах.

Карбокситерапия применяется при заболеваниях нервной системы: церебральном атеросклерозе, головной боли (арахноидиты, внутричерепная гипертензия, дисциркуляторная энцефалопатия, мигрень), синдроме Меньера, невритах, невралгии, головокружениях различного генеза, вертеброгенных болевых синдромах, постинсультном гемипарезе, нарушениях сна, болезни Паркинсона, вегетососудистых дистониях, полинейропатиях и постгерпетической невралгии. Инъекции CO_2 при головных болях приносит сразу же после процедуры ощущение облегчения, исключая применение обезболивающих средств. Углекислый газ в воротниковую зону вводят для улучшения крово- и лимфообращения, тканевой детоксикации, повышения местного кожного иммунитета, улучшения регенерации [11, 22].

Карбокситерапия применяется при заболеваниях почек и мочевыделительной системы (хронический простатит и пиелонефрит, эректильная дисфункция у мужчин, аденома простаты, нарушение кровотока в органах малого таза); в проктологии (лечение анальных трещин,

папилломатоза); в гинекологии (лечебной и диагностической лапароскопии, удалении папиллом, кондилом, карцином, лечении эрозии шейки матки, лейкоплакии, поликистоза, эндометриоза, болей при менструальных циклах, климакса с нарушениями менструального цикла). Карбокситерапия может стимулировать обновление кровоснабжения тазового дна, нормализовать вагинальную микрофлору при сухости слизистой оболочки влагалища. CO_2 в гинекологии уже давно используется для лечения аменореи или олигоменореи, замедления ощущения сексуального старения [30]. Карбокситерапия способствует нехирургическому омоложению влагалища, замедляет физиологическое старение без рисков, связанных с гормональной терапией или вагинопластикой. При этом улучшается качество сексуальной жизни пациентов. Углекислый газ помогает при женском бесплодии, с его помощью проводится исследование проходимости маточных труб [23].

В ходе эксперимента на 348 добровольцах, круглосуточно страдающих от насморка и других симптомов аллергии, углекислый газ в течение 30 минут существенно снижал аллергические проявления [22]. Поэтому в США предложили лечить аллергию вдыханием углекислого газа, объясняя это тем, что CO_2 блокирует выделение кальцитонина, который участвует в запуске механизмов аллергических реакций [35].

Повышенные концентрации CO_2 используют для лечения онкологических заболеваний благодаря уменьшению внутриопухолевого и перитуморального ацидоза и, как следствие, угнетению роста злокачественных клеток.

Безопасность карбокситерапии позволяет применять ее как альтернативный метод лечения пациентов, у которых невозмож-

но использование других методов терапии [23].

Таким образом, благодаря множественным механизмам действия и полимодальной эффективности, широкому инструментальному набору датчиков и разнообразным режимам воз-

действия карбокситерапия широко применяется в мировой медицинской практике в таких областях, как косметология, дерматология, ортопедия, эстетическая медицина, ангиология, кардиология, неврология, пульмонология, онкология, гинеко-

логия, урология, проктология, пластическая и общая хирургия и других областях медицины. Это дает право считать CO₂ своего рода лекарственной панацеей и альтернативной фармакотерапией при многих заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андріюк Л.В., Зав'ялова О.Р., Мацко Н.В. Застосування вуглекислого газу в медичній реабілітації: Метод. рекомендації. – Львів : Світ, 2014. – 89 с.
2. Внутренние болезни: Учеб. в 2-х т. / Под ред. В.С.Моисеева, А.И.Мартинова, Н.А.Мухина. – 3-е изд., испр. и доп. – М., 2013. – Т. 2. – 896 с.
3. Гафиятуллина Г.Ш. Физиотерапия: Учеб. пособ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 272 с.
4. Гурсак К. Сочетание карбокситерапии и радиочастотной терапии при коррекции возрастных изменений области декольте. – Париж: Медицинский центр Niel, 2013. – 64 с.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид., 4 доп. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2012. – 536 с.
6. Довідник лікарських засобів України 2010 р. [Електронний ресурс] – Режим доступу : http://www.club-ritm.net/publ/dovidnik_likarskikh_zasobiv_toz_ukrajini (21.12.2015). – Назва з екрану.
7. Дрогатов С.М., Покрышкин В.И., Дрогатов В.В. Побочное действие лекарств: Учеб.-справ. – Х.: «СИМ», 2010. – 480 с.
8. Епифанов В.А. Восстановительная медицина: Учеб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 304 с.
9. Клиническая фармакология: Учеб. для вузов / Под ред. В.Г.Кукеса. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
10. Корнилов Н.В. Травматология и ортопедия: Учеб. / Под ред. Н.В.Корнилова. – 3-е изд., доп. и перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 592 с.
11. Коутна Н. // Журн. чешских врачей. – 2006. – Т. 145, №11. – С. 841-843.
12. Кузнецова Н.В. Клиническая фармакология: Учеб. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.
13. Лу Г. // Эстетическая Plast Surg. – 2010. – №34 (2). – P. 239-243.
14. Ослопов В.Н., Богоявленская О.В. Общий уход за больными в терапевтической клинике: Учеб. пособ. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 464 с.
15. Румянцева Е., Блидар С. // Инъекционные методы в косметол. – 2010. – №23. – С. 146-152.
16. Сычев Д.А., Долженкова Л.С., Прозорова В.К. и др. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии. Практикум: Учеб. пособ. / Под ред. В.Г.Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 224 с.
17. Харкевич Д.А. Фармакология: Учеб. – 10-е изд., испр., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
18. Bayat M., Fridoni M., Nejati H. et al. // Lasers Med. Sci. – 2015. – №30 (3). – P. 1124-1137.
19. Brandi C., Grimaldi L., Nisi G. et al. // In Vivo. – 2010. – №24 (2). – P. 223-226.
20. Brockow T., Hausner T., Dillner A. et al. Clinical evidence of subcutaneous CO₂ insufflations: a systematic review // Дополнение Med. – 2000. – Vol. 6, №5. – P. 391-403.
21. Durges E., Durges L., Carneiro F.P. et al. // Acta Cirurgica Brasileira. – 2013. – Vol. 5, №8. – P. 128-146.
22. Fioramonti P., Fallico N., Parisi P. et al. // J. of Cosmetic Dermatol. – 2012. – Vol. 11, Iss. 3. – P. 223-228.
23. Greenlee W.J., Desai M.C. // Curr. Opin. Drug Discovery Dev. – 2005. – №8. – P. 419-420.
24. Hinman R.S., McCrory P., Pirotta M. et al. // The J. of the American Medical Association. – 2014. – Vol. 312, №13. – P. 1313-1322.
25. Jensen F.B. // Acta Physiol. Scand. – 2004. – №182 (3). – P. 215-227.

26. Ito T., Moore J.I., Koss M.C. et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 1989. – №93 (2). – P. 259-262.
27. Kban G. // *Am. Acad. Dermatol.* – 2010. – №13. – P. 79-92.
28. Kocsi S., Demeter G., Fogas J. et al. // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2012. – №56. – P. 291-297.
29. Koutna N. // *Cas Lek. Česk.* – 2006. – №145 (11). – P. 841-843.
30. Lopez J.C. Carbon dioxide therapy (C.D.T) // *Abstracts of 5-th European Congress of Aesthetic Medicine, Paris, 25-26 April 2006.* – Paris, 2006. – P. 42-45.
31. Manyanga T., Froese M., Zarychanski R. et al. // *BMC Complementary and Alternative Medicine.* – 2014. – №14. – P. 312-321.
32. Nishimura N., Sugeno Y., Matsumoto T. et al. // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2002. – №87. – P. 337-342.
33. Piazzolla L.P., Louzada L.L., Scoralick F.M. et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2012. – Vol. 60, №2. – P. 378-387.
34. Pomeranz B. // *J. Altern. Complement Med.* – 1996. – №2 (1). – P. 53-60.
35. Rao M.C. // *Intern. J. of Advances in Pharmacy, Biol. and Chemistry.* – 2013. – №16. – P. 79-85.
36. Sinozic T., Kovacevic J. // *Acta Med. Croatica.* – 2013. – Vol. 67 (Supl. 1). – P. 137-141.
37. Stux G. *Basics of acupuncture.* – Berlin, New York: Springer, 1995. – 251 p.
38. Varlado V., Manzo G., Mugnaini F. et al. // *Acta Phlebologica.* – 2007. – №2. – P. 42-65.
39. Zelenkova H., Stracenska J. *Combined methods in Aesthetic dermatology // COSMODERM XIII, Congress ESCAD.* – Athens 12-14.12.2008. Abstracts. – P. 74.
40. Zelenkova H., Stracenska J. *Carboxytherapy in Aesthetic medicine // COSMODERM XIII, Congress ESCAD.* – Athens 12-14.12.2008. Abstracts. – P. 67.
41. Zenker S. // *Kosmetisch Medizin.* – 2010. – №4. – P. 11-28.

КАРБОКСИТЕРАПИЯ – АЛЬТЕРНАТИВА ТРАДИЦИОННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

С.М.Дрогозов, С.Ю.Штрыголь, М.В.Зупанец, А.В.Кононенко, Е.В.Левинская*

Национальный фармацевтический университет, ООО «Медгарант»*

Ключевые слова: карбокситерапия; оксигенация; эстетическая медицина; альтернатива фармакоterapiи

Карбокситерапия, основанная на дозированном введении углекислого газа, в мире является популярным методом терапии многих заболеваний. В медицине карбокситерапию используют для повышения оксигенации тканей, что приводит к противовоспалительному и антисептическому действию, а также для стимуляции синтеза коллагена, расщепления жиров и выведения токсинов. Данный метод используется как альтернатива лечению больных с хроническими, плохо заживающими ранами, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. В ортопедии карбокситерапия способствует коррекции сосудистых и трофических нарушений, болевых синдромов в суставах. Благодаря множественным механизмам действия карбокситерапия широко применяется в мировой медицинской практике в таких областях, как косметология, дерматология, ортопедия, ангиология, кардиология, неврология, пульмонология, гинекология, урология, проктология, пластическая и общая хирургия и других областях.

КАРБОКСИТЕРАПІЯ – АЛЬТЕРНАТИВА ТРАДИЦІЙНІЙ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

С.М.Дрогозов, С.Ю.Штрыголь, М.В.Зупанец, А.В.Кононенко, О.В.Левінська*

Національний фармацевтичний університет, ТОВ «Медгарант»*

Ключові слова: карбокситерапія; оксигенация; естетична медицина; альтернатива фармакоterapiї

Карбокситерапія, заснована на дозованому введенні вуглекислого газу, у світі є популярним методом терапії багатьох захворювань. У медицині карбокситерапію використовують для підвищення оксигенації тканин, що призводить до протизапальної та антисептичної дії, для стимуляції синтезу колагену, розщеплення жирів і виведення токсинів. Даний метод використовується як альтернатива лікуванню хворих з хронічними, погано загоюваними ранами, при захворюваннях серцево-судинної системи. В ортопедії карбокситерапія сприяє корекції судинних і трофічних порушень, болевих синдромів у суглобах. Завдяки множинним механізмам дії карбокситерапія широко застосовується у світовій медичній практиці в таких областях, як косметологія, дерматологія, ортопедія, ангиологія, кардіологія, неврологія, пульмонологія, гінекологія, урологія, проктологія, пластична і загальна хірургія та інших областях.

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Куликівська, 12.
Тел. (57) 706-30-69. E-mail: farmacol@nuph.edu.ua.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.02.2016 р.

УДК 615.12/.15

ПРОЕКТ ПРОТОКОЛУ ПРОВІЗОРА (ФАРМАЦЕВТА) ПРИ ВІДПУСКУ БЕЗРЕЦЕПТУРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ: ПОПЕРЕДЖЕННЯ НЕБАЖАНОЇ ВАГІТНОСТІ ТА СПРИЯННЯ ПЛАНУВАННЮ СІМ'Ї

І.А.Зупанець, О.М.Ліщишина*, О.О.Шилкіна*, В.В.Пропіснова

Національний фармацевтичний університет
ДП «Державний експертний центр МОЗ України»*

Ключові слова: протоколи провізора (фармацевта); фармацевтична опіка; контрацепція; небажана вагітність; планування сім'ї

THE PROJECT OF THE PROTOCOL OF A PHARMACIST FOR DISPENSING OTC-DRUGS: PREVENTION OF UNWANTED PREGNANCY AND SUPPORT OF FAMILY PLANNING

I.A.Zupanets, O.M.Lischishina*, O.O.Shytkina*, V.V.Propisnova

National University of Pharmacy, State Enterprise "The State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine"*

Key words: protocols of a pharmacist; pharmaceutical care; contraception; unwanted pregnancy; family planning

According to the data of Ukrainian researchers, in Ukraine abortion is the common approach of eliminating the unwanted pregnancy. The basic cause for this phenomenon is lack of awareness and reluctance of the Ukrainian women to use modern methods to prevent unwanted pregnancies, including hormonal drugs. Taking into account the advisory role of a pharmacist in the pharmacy it is expedient to create the theoretical and practical basis for providing pharmaceutical care concerning the rational use of contraceptives to the population by a pharmacist. The article presents the results of clinical and pharmacological analysis of contraceptives registered in Ukraine. The results indicate that the Ukrainian pharmaceutical market is saturated with combined oral hormonal drugs; their intake requires the high compliance of the customer due to the long-term course of administration, and they may cause a variety of side effects. Introduction of the Project of the Protocol of a pharmacist for OTC-drugs dispensing into pharmacy practice can be the way for improving pharmaceutical care and prevention of unwanted pregnancies, their medical, physical and psychological effects, as well as prevention of the irrational self-administration and side effects of contraceptives. It has been elaborated on the basis of the State formulary, the 7th edition, and the State Register of medicinal products in Ukraine.

Відповідно до існуючого на теперішній час вітчизняного законодавства Україна належить до країн, де ліберальна політика надає жінці безмежне право вільно розпоряджатися своїм тілом і право на особисту недоторканість. Саме тому на фоні демографічної кризи головним методом регулювання народжуваності в Україні залишається аборт. Згідно з даними українських дослідників більше половини жінок репродуктивного віку (до 57,3%) вдавалась до цього методу позбавлення небажаної вагітності [6]. Особливе занепокоєння викликає стан репродуктивного здоров'я

жінок юнацького віку. Сьогодні за даними офіційної статистики в Україні щорічно реєструється більше 10 тис. випадків вагітності серед дівчат до 17 років, третина з яких закінчується абортами [10].

Головною причиною абортів, на думку фахівців, є необхідність та небажання українок користуватися сучасними методами запобігання небажаній вагітності, зокрема гормональними засобами.

В Україні розроблено програмний документ діяльності служби охорони материнства та дитинства – державна програма «Репродуктивне здоров'я на-

ції на період до 2015 року», затверджена постановою КМУ від 27.12.2006 р. за №1849, яка передбачала проведення низки заходів, спрямованих на зниження рівня штучного переривання вагітності [2]. Завдяки цілеспрямованій політиці держави щодо профілактики абортів, а також впровадженню заходів планування сім'ї вдалося досягти зниження кількості абортів майже у 3 рази за останнє десятиріччя. Але просвітницька робота серед населення, попередження нераціонального та небезпечного застосування гормональних засобів контрацепції самостійно залишається актуальною проблемою охорони здоров'я України.

Метою представленої роботи є створення теоретичного і практичного підґрунтя для надання провізором (фармацевтом) фармацевтичної опіки на-

І.А.Зупанець – доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної 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)

селенню з питань раціонального застосування засобів контрацепції.

Матеріали та методи

Дослідження досвіду застосування населенням певних засобів контрацепції та визначення структури прихильності населення проведено в м. Харкові шляхом опитування жінок віком від 18 років, які придбали протизаплідні лікарські препарати (ЛП). Дослідження проводилося методом опитування відвідувачів аптек. Вибір респондентів здійснювали методом випадкової вибірки. Чисельність вибірки склала 100 осіб. Збір інформації носив стандартизований характер, що було досягнуто застосуванням спеціального розробленого опитувальника (анкети).

Клініко-фармацевтичну оцінку зареєстрованих на ринку України контрацептивних засобів здійснювали на підставі інструкцій до медичного застосування, опублікованих на сайті Державного реєстра лікарських засобів та в Державному формулярі лікарських засобів України [3, 9].

Обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою статистичних методів аналізу [7].

Результати та їх обговорення

За результатами аналізу засобів контрацепції звертались переважно особи молодого репродуктивного віку (18-25 років), які в 68% випадків мали вищу освіту і в 66% випадків були заміжними. 14% респондентів мали дітей, а ще 18% – знаходились у стані планування вагітності.

Згідно з отриманими даними 90% респондентів використовують засоби контрацепції і надають перевагу бар'єрним засобам: 62% – презервативам, а 10% – сперміцидам. Вибір засобу контрацепції у 100% ви-

падків здійснювався самим респондентом (жінкою) і базувався зазвичай на порадах провізора (40%) та лікаря (30%).

Така довіра до провізора, з одного боку, підвищує його роль у запобіганні побічній дії системних засобів контрацепції, але з іншого боку робить загрозливою ситуацію самотійного застосування жінками контрацептивів, що збільшує ризик розвитку небажаної дії та неефективності засобів.

Досвід екстреної контрацепції мали 46% опитаних жінок, і з них найбільшою популярністю користувався препарат «Постинор» – 87%. Вибір засобу у випадку негайної контрацепції визначався рекомендацією провізора (фармацевта) або порадою знайомих.

З метою опрацювання підходів до фармацевтичної опіки при відпуску засобів контрацепції була здійснена порівняльна клініко-фармацевтична оцінка протизаплідних ЛП [3], представлених наразі на фармацевтичному ринку України (табл. 1).

Щодо переваг гормональних контрацептивів слід відмітити: високу ефективність ЛП; негайний ефект, якщо почати прийом таблеток до 7-го дня менструального циклу; малу кількість факторів ризику; відсутність впливу на статевий акт; зручність у застосуванні (для пероральних форм); наявність додаткових позитивних ефектів; вплив комбінованих гормональних ЛП на деякі причини непліддя; прийом контрацептивів можна легко припинити [1, 4, 11, 12].

Гормональні контрацептиви, зареєстровані в Україні, представлені у різних лікарських формах, мають різне дозування і фазність, що дозволяє індивідуалізувати контрацепцію [3, 8, 9].

На підставі клініко-фармацевтичного аналізу можна зробити висновки про деякі недоліки комбінованих гормональних контрацептивів: необхідність регулярного використан-

ня; можливість небажаних ефектів (нудота, запаморочення, незначний біль у молочних залозах, головний біль, виділення або кровотечі), вплив на ефективність ЛП, які змінюють активність печінкової системи цитохрому P₄₅₀, ризик тромбоемболічних ускладнень, зміни психоемоційного фону. Важливим недоліком системних контрацептивів є відсутність захисту від інфекцій, які передаються статевим шляхом та ВІЛ-інфекції.

Між тим стосовно побічних ефектів, то це одні з найбільш вивчених ЛП, що пояснює їх присутність у Зразковому переліку ВООЗ основних лікарських засобів. Для цих препаратів, крім високої ефективності (99,7% при правильному і 92,0% – при типовому використанні), характерні виражені профілактичні та лікувальні ефекти.

Отже, з прагматичного погляду охорони здоров'я використання гормональних контрацептивів є доцільним у сучасній системі планування сім'ї в Україні. Все зазначене підвищує роль провізора та потребує упорядкування підходів до фармацевтичної опіки при раціональному використанні методів контрацепції шляхом створення відповідного Протоколу провізора (фармацевта) [5].

Слід зазначити, що розроблений проект протоколу доцільно використовувати при відпуску лише безрецептурних засобів контрацепції, тому що гормональні засоби є рецептурними і повинні бути призначені лікарем. Також у випадку виникнення будь-яких сумнівів провізору слід рекомендувати відвідувачу аптеки звернутися до лікаря.

Проект протоколу провізора (фармацевта)

1. Паспортна частина

1.1. Проблема, пов'язана із здоров'ям: Звернення за консультацією з приводу отримання інформації щодо попередження небажаної вагітності

Клініко-фармакологічна характеристика протизаплідних засобів, зареєстрованих в Україні

Препарати, склад	Торгова назва	Лікарська форма	Схема прийому	Побічна дія	Взаємодія	Особливості
1	2	3	4	5	6	7
Сперміцидні засоби						
Бензалконію хлорид	Бенатекс, Гінекотекс, Евітекс, Еро-текс, Ероцептин-Фармекс, Фарматекс	Вагінальні крем, супозиторії, песарії, таблетки	Безпосередньо перед статевим актом	Алергічні реакції, подразнення, поколювання, відчуття тепла в місці введення, а також контактний дерматит, свербіж і печіння у піхві і / або статевому члені партнера, болісне сечовипускання	Бензалконію хлорид руйнується милом, тому несумісний з милом навіть у мінімальних кількостях	ЛП не проникає в грудне молоко і його можна застосовувати в період годування груддю
Ноноксинол-9	Патентекс Овал Н	Песарії	Безпосередньо перед статевим актом. Стає активним через 10 хв після моменту введення. Тривалість дії – 2 год	Відчуття теплоти і легке місцеве подразнення	Не рекомендується застосовувати цей ЛП одночасно з іншими лікарськими засобами, що також вводяться у піхву	Щоб захиститися від хвороб, що передаються статевим шляхом, застосовувати обов'язково разом із латексним презервативом
Комбіновані засоби						
Етинілестрадіол 0,6 мг, норелгестромін 6 мг	Евра	Трансдермальна терапевтична система (пластир)	21 день з першого дня циклу, заміна пластиру – 1 раз на 7 днів (3 рази за цикл). Перерва – 7 днів	Головний біль, нудота та чутливість молочних залоз	Жінки, які протягом тривалого часу проходять терапію ЛП, що індукують печінкові ферменти, мають обрати інший метод контрацепції	Не застосовують під час вагітності та годування груддю. Якщо вагітність настала, слід негайно припинити застосування пластиру (ТТС) Евра®
Етинілестрадіол 0,03/0,02 мг, гестоден 0,075 мг	Логест, Фемоден, Ліндинет 30/20	Таблетки	21 день з першого дня циклу з перервою на 7 днів	Блювання, діарея, нудота, біль у животі; непереносимість контактних лінз; зміна маси тіла (зменшення або збільшення), затримка рідини в організмі; головні болі, мігрень, пригнічений настрій, зниження або підвищення лібідо, пригнічений стан; відчуття нагубання молочних залоз, збільшення молочних залоз, зміни піхвової секреції, масталгія, поява виділень з сосків; висип, кропив'янка, ексудативна мультиформна еритема, вузлувата еритема; алергічні реакції	Ефективність ЛП підвищують інгібітори мікросомальних ферментів печінки, знижують – індуктори мікросомальних ферментів	ЛП протипоказаний при наявності в даний час або в анамнезі жовтухи або важких форм захворювань печінки, тромбоемболічних розладів, з обережністю призначають ЛП пацієнткам з порушеннями функції нирок
Етинілестрадіол 0,03 мг, дезогестрел 0,15 мг	Марвелон, Регулон, Муналі 30	Таблетки				
Етинілестрадіол 0,02 мг, дезогестрел 0,15 мг	Мерсилон, Новінет, Муналі 20	Таблетки				
Етинілестрадіол 0,02 мг, дроспірон 3 мг	Джаз, Діфенда, Міральда	Таблетки				
Етинілестрадіол 0,03 мг, дроспірон 3 мг	Ярина, Міланда, Фіона	Таблетки	21 день з першого дня циклу з перервою на 7 днів			
Етинілестрадіол 0,03 мг, дієногест 2 мг	Жанін, Силует	Таблетки				

1	2	3	4	5	6	7
Етинілестрадіол 2,7 мг, етоноргестрел 11,7 мг	НоваРинг	Вагінальне кільце	21 день з першого дня циклу. Використання 1 раз на цикл. Перерва 7 днів	Головний біль, мігрень, знижене лібідо, депресія, емоційна нестійкість, запаморочення, неспокій, болючість, напруженість і збільшення молочних залоз, нудота, біль у животі, діарея, блювання, дисменорея, вагінальні виділення (лейкорей), вагінальний дискомфорт, вагініт, цервіцит, цистит, інфекція сечового тракту, збільшення або зменшення маси тіла, втомлюва- ність, випадіння кільця, проблеми, пов'язані з коїтусом (у жінок і чолові- ків), відчуття стороннього тіла в піхві	Зниження активності може спостерігатись при одно- часному прийомі з ЛП, які індукують мікросомальні ферменти, при паралель- ному прийомі пеніцилінів і тетрациклінів. Невідомий вплив на контрацептивну ефективність і безпеку НоваРингу® інтравагінально введених антимікотичних засобів та сперміцидів	Вагітність є протипоказанням для застосування НоваРингу®. Якщо жінка завагітніла при встановленому кільці, таке кіль- це слід видалити. На лактацію можуть впливати естрогени, оскільки вони можуть зменшити кількість і змінити склад груд- ного молока. Тому в загальному випадку не рекомендується використовувати НоваРинг® під час годування груддю до повно- го відлучення дитини від грудей
Засоби негайної контрацепції						
Уліпристал 30 мг	Двелла	Таблетки	1 таблетку у перші 120 год після статевого акту не- залежно від прийому їжі. Якщо протягом 3 год після прийому таблетки виникло блювання, необхідно при- йняти ще 1 таблетку	Головний біль, нудота, болі в животі і дисменорея, а також запаморочення, сонливість, порушення зору, пору- шення уваги	Ефективність ЛП підви- щують інгібітори мікросо- мальних ферментів печінки, знижують – індуктори мікросомальних ферментів, засоби, що пригнічують рН шлункового соку	Не застосовують при годуванні груддю, тяжкій печінковій недо- статності, бронхіальній астмі, не рекомендується при діяльності, яка потребує підвищеної кон- центрації уваги
Левоноргестрел 1,5 мг	Ескапел	Таблетки	Приймати у перші 72 год піс- ля статевого акту. Якщо про- тягом 3 год після прийому таблетки виникло блювання, необхідно прийняти ще 1 таблетку	Нудота, кровотеча, в т.ч. нерегуляр- на, запаморочення, головний біль, пронос, біль у нижній частині живота, блювання, напруженість молочних залоз, втомлюваність	Ефективність ЛП, що містять левоноргестрел знижують: барбітурати, примідон, фенітоїн, карбамазепін, пре- парати звіробоя (Hypericum perforatum), рифампіцин, ритонавір, рифабутин, гри- зеофульвін	Підвищена чутливість до будь- якого з компонентів ЛП, тяжкий ступінь печінкової недостатнос- ті; вагітність. Найбільша (95%) протизаплідна ефективність спостерігається при прийомі ЛП в перші 24 год
Левоноргестрел 0,75 мг	Постинор	Таблетки	Першу таблетку прийняти не пізніше, ніж через 72 год після статевого контакту, другу таблетку – через 12 год після першої			
Міфепристон 200 мг	Міфотаб, Мі- фегін, Миро- пристон	Таблетки	Під наглядом лікаря – 600 мг міфепристону внутрішньо одноразово через 1-1,5 го- дини після їжі, через 36-48 го- дин мізопростол 400 мкг внутрішньо (при вагітності із затримкою менструації до 49 діб). Пацієнтка має знахо- дитись під наглядом медич- ного персоналу протягом 2-х годин після застосування	Відчуття дискомфорту, біль внизу живота, слабкість, можлива нудота, блювання, пронос, головний біль, за- паморочення, гіпертермія, припливи, висипання	Підсилення дії з одночасним прийомом мізопростолу	ЛП повинен застосовувати- ся акушером-гінекологом в установах, які мають дозвіл на проведення переривання вагітності. Міфепристон і простагланди- ни можна застосовувати для переривання вагітності лише за умови дотримання усіх вимог національного законодавства

1.2. Код за МКХ – 10: Z71

1.3. Протокол призначення для провізора (фармацевта) по відпуску готових лікарських засобів та виробів медичного призначення.

1.4. Мета протоколу: Інформаційне забезпечення щодо проблеми контрацепції та відпуску засобів медичного призначення для запобігання вагітності при зверненні пацієнта.

1.5. Дата складання протоколу: квітень 2014 р.

1.6. Дата перегляду протоколу: грудень 2015 р. – січень 2016 р.

1.7. Список та контактна інформація осіб, які брали участь у розробці протоколу:

Укладачі:	Установа-розробник:
Зупанець І.А., Пропіснова В.В.	Національний фармацевтичний університет
Шилкіна О.О.	ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

2. Інформаційно-просвітницька діяльність

2.1. Підтримувати реалізацію концепції Загальнодержавної програми «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року», затвердженої постановою КМУ від 27.12.2006 р. за №1849, яка направлена на проведення низки заходів, спрямованих на зниження рівня штучного переривання вагітності.

2.2. Роз'яснювати населенню необхідність проведення профілактичних заходів для попередження небажаної вагітності.

2.3. Надавати належну інформацію (рекомендації і консультації) щодо недопущення самостійного прийому системних (пероральних, ін'єкційних, імплантативних, трансдермальних) засобів попередження вагітності.

2.4. При підозрі на вагітність (в тому числі незаплановану) направляти пацієнтів на консультацію до лікаря-фахівця для обстеження.

2.5. Сприяти та підтримувати прихильність жінок репродуктивного віку до здорового способу життя.

2.6. Надавати пацієнтам інформацію про необхідність суворого дотримання рекомендацій лікаря-фахівця протягом всього терміну прийому системних засобів попередження вагітності.

2.7. Надавати пацієнтам інформацію щодо вибору та умов застосування бар'єрних методів контрацепції.

3. Настанова з оцінки потреб пацієнта/представника пацієнта при зверненні за допомогою

3.1. Необхідно з'ясувати інформацію про наступне:

3.1.1. у кого виникла проблема (пацієнт, члени сім'ї, знайомі – діти чи дорослі);

3.1.2. яких заходів вжито перед зверненням до аптеки;

3.1.3. які ліки вже прийняті перед зверненням до аптеки.

3.2. Застосування будь-яких системних засобів контрацепції потребує консультації лікаря-фахівця для вибору схеми контрацепції.

4. Загрозливі симптоми, які вимагають негайного звернення до лікаря

- сильний біль у грудях або задишка;
- сильні головні болі, затуманення зору;
- сильні болі в нижніх кінцівках;
- сильний біль у животі;
- сильні кровотечі або виділення у жінок;
- підвищений артеріальний тиск.

5. Алгоритм фармацевтичної опіки при зверненні по засоби контрацепції (табл. 2).

6. Перелік лікарських засобів та виробів медичного призначення для запобігання вагітності

6.1. Перелік безрецептурних засобів

6.1.1. Бензалконію хлорид

6.1.2. Ноноксинол-9*

6.2. Перелік виробів медичного призначення

6.2.1. Презервативи

6.2.2. Діафрагми

6.2.3. Ковпачки

6.3. Перелік рецептурних засобів

6.3.1. Гормональні комбіновані засоби

6.3.1.1. Етинілестрадіол + левоноргестрел

6.3.1.2. Етинілестрадіол + дезогестрел

6.3.1.3. Етинілестрадіол + гестоден

6.3.1.4. Етинілестрадіол + дро-спіренон

6.3.1.5. Етинілестрадіол + норелгестромін

6.3.1.6. Етинілестрадіол + діногест

6.3.1.7. Етинілестрадіол + етоногестрел

6.3.2. Гормональні прогестеронові контрацептиви

6.3.2.1. Медроксипрогестерон

6.3.2.2. Дезогестрел

6.3.3. Препарати негайної контрацепції

6.3.3.1. Левоноргестрел

6.3.3.2. Міфепристон

6.3.3.3. Уліпристал*

7. Надання належної інформації щодо лікарських засобів для вибору препарату для контрацепції

7.1. Надати рекомендації щодо режиму дозування лікарського засобу, умов прийому, терміну лікування, правил зберігання лікарських засобів.

7.2. Застереження при застосуванні (особливості прийому, побічні ефекти, вплив режиму харчування тощо) (табл. 3).

7.3. Довести до відома пацієнта/представника пацієнта, що детальна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції про застосування лікарського засобу, яка до нього додається.

7.4. Довести до відома пацієнта/представника пацієнта, що при появі побічних реакцій (передбачених і непередбачених інструкцією для медичного застосування лікарського засобу) при

* Лікарський препарат не включено до Державного формуляру сьомого випуску.

Таблиця 2

Алгоритм фармацевтичної опіки при зверненні по засоби контрацепції

Питання провізора (фармацевта) до пацієнта/представника пацієнта	Відповіді пацієнта/представника пацієнта	Рекомендації
Вам необхідні ЛЗ для негайної контрацепції?	Так	З метою негайної контрацепції використовуються рецептурні препарати, які містять високі дози статевих гормонів. Для їх придбання зверніться до лікаря за рецептом.
	Ні	Продовжити опитування.
Вам необхідні ЛЗ для регулярної контрацепції?	Так	Продовжити опитування.
	Ні	Для періодичної контрацепції, особливо в ситуації випадкового (або нерегулярного) контакту, рекомендовані бар'єрні методи контрацепції. Продовжити опитування.
Чи надаєте Ви перевагу бар'єрним методам контрацепції?	Так	Продовжити опитування.
	Ні	Продовжити опитування.
Чи є у Вас алергія на латекс?	Так	Порекомендувати сперміцидні засоби. Надати інформацію щодо умов раціонального застосування.
	Ні	Порекомендувати латексні вироби (презервативи, ковпачки, діафрагми). Надати інформацію щодо умов раціонального застосування.
Чи надаєте Ви перевагу гормональним методам контрацепції?	Так	З цією метою використовуються рецептурні ЛП. Для раціонального вибору ЛП, а також по рецепту на нього зверніться до лікаря-фахівця.
	Ні	Альтернативою системних гормональних контрацептивів є хірургічна стерилізація. За консультацією зверніться до лікаря-фахівця.

Таблиця 3

Застереження при застосуванні (особливості прийому, побічні ефекти, вплив режиму харчування тощо) препаратів для контрацепції

Розділ Державного формуляра сьомого випуску	Інформація для пацієнта/представника пацієнта щодо особливостей застосування лікарських засобів
Сперміцидні засоби п. 11.4.2. розділу «Акушерство, гінекологія. Лікарські засоби», п. 16.1.2.3. розділу «Оториноларингологія. Лікарські засоби»	Після статевого акту та протягом 2 годин до і 2 годин після статевого акту допускається проведення зовнішнього туалету з використанням чистої води або засобу, який не містить мила та сумісний з місцевими контрацептивами. Спринцювання, а також миття у ванні або у водоймі можливе не раніше ніж через 2 години після статевого акту з метою запобігання вимивання ЛП водою. При захворюваннях піхви слід тимчасово припинити застосування до закінчення лікування вагінальними лікарськими засобами. ЛЗ не проникає в грудне молоко і його можна застосовувати в період годування груддю.
Засоби гормональної контрацепції для системного прийому п. 7.5.1.2. розділу «Ендокринологія. Лікарські засоби» п. 11.6.2.1. розділу «Акушерство, гінекологія. Лікарські засоби»	Жінки, які палять, після 35 років не повинні використовувати комбіновані оральні контрацептиви. Естрогеновмісні ЛП можуть збільшити небезпеку виникнення тромбозу у пацієнок, які піддалися оперативному втручанню або тривалій іммобілізації. У пацієнок, які приймають оральні контрацептиви і мають пухлиноподібні утворення в черевній порожнині і/або страждають на гострі болі в животі, слід виключити гепатоцелюлярні аденоми, що рідко зустрічаються у жінок. Жінки, у яких спостерігається хлоазма (при застосуванні естрогено- або прогестогеновмісних ЛП) повинні уникати перебування на сонці. При появі симптомів депресії може допомогти прийом вітаміну В ₆ . При тривалому прийомі рекомендуються періодичні медичні огляди 2-3 рази на рік. Необхідно здійснювати постійне спостереження за жінками, які мають в анамнезі: серцеву недостатність, порушення функції нирок, гіпертензію, епілепсію, мігрень, серпоподібно-клітинну анемію і естрогенозалежні гінекологічні захворювання. Надійність ЛП може зменшуватися при пропуску прийому таблеток, у разі діареї або блювання протягом 4 годин після прийому, а також при одночасному використанні ЛП, які впливають на активність печінкових ферментів.

застосуванні лікарського засобу або відсутності ефективності лікарського засобу необхідно припинити прийом підозрілого лікарського засобу, щонайшвидше повідомити лікаря, провізора (фармацевта), заповнити та надіслати спеціальну форму (карту-повідомлення для надання пацієнтом інформації про побічну реакцію та/або відсутність ефективності лікарського засобу при його медичному застосуванні) будь-яким зручним та доступним способом до Державного експертного центру МОЗ України;

7.5. Контроль доступності наданої інформації про лікарський засіб:

7.5.1. з'ясувати, наскільки пацієнт/представник пацієнта за своєї інформацію;

7.5.2. попросити пацієнта/представника пацієнта повторити найбільш важливу інформацію;

7.5.3. з'ясувати, чи залишились у пацієнта/представника пацієнта запитання.

ВИСНОВКИ

1. Проведений клініко-фармакологічний аналіз засобів контрацепції, зареєстрованих в Україні, показав, що український ринок насичений комбінованими оральними гормональними засобами, прийом яких потребує від споживача високої комплаєнтності завдяки курсово-

му прийому та загрожує чисельними проявами побічної дії.

2. З метою підвищення якості фармацевтичної допомоги та профілактики небажаної вагітності, абортів, їх медичних, фізичних і психологічних наслідків, нераціонального самостійного застосування та побічної дії засобів контрацепції слід використовувати впровадження в фармацевтичну практику опрацьованого Протоколу фармацевтичної опіки – Протоколу провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських засобів для контрацепції, складеного на підставі Державного формуляра та державної реєстрації лікарських засобів в Україні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вдовиченко Ю.П., Войтенко Г.М., Білай І.М. та ін. *Фармацевтична опіка при використанні засобів контрацепції: Навч. посіб.* – К. : Книга плюс, 2010. – 176 с.
2. *Державна програма «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року: Затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2006 р.* – №1849. – 6 с.
3. *Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс].* – Режим доступу : <http://www.drlz.com.ua/>. – Назва з екрану.
4. Дорикевич К. І. *Фармацевтичний погляд на проблему гормональної контрацепції // Новості медицини і фармації.* – 2012. – №01-02 (399-400). – [Електронний ресурс] Режим доступу : <http://www.mif-ua.com/archive/article/25861>. – Назва з екрану.
5. Зупанець І.А., Талаєва Т.В., Ліщишина О.М. та ін. *Методичні рекомендації з розробки на засадах доказової медицини, впровадження та моніторингу застосування протоколів провізора (фармацевта) : Метод. рекомен. (45.15/97.15).* – К., 2015. – 22 с.
6. Іванюта С.О., Іванюта Л.І. *Клініко-епідеміологічне дослідження впливу штучного переривання вагітності на репродуктивне здоров'я жінок // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України.* – К. : Поліграф плюс, 2013. – С. 181-184.
7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.* – 2-е изд., перераб. и доп. – К. : МОРИОН, 2001. – 408 с.
8. *Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів: Наказ МОЗ України №283 від 18.05.2015 р. [Електронний ресурс]* – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20150518_0283.html. – Назва з екрану.
9. *Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності: Наказ МОЗ України №183 від 30.03.2015 р.* – [Електронний ресурс] Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20150330_0183.html. – Назва з екрану.
10. Татарчук Т.Ф., Шкіряк-Нижник З.А., Сіліна Н.К., Калугіна Л.В. *Актуальні питання здоров'я дівчат-підлітків України // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України.* – К. : Поліграф плюс, 2014. – С. 297-300.
11. Шатковська А.С., Шиманська О.Г. // *Мед. аспекты здоровья женщины.* – 2010. – №2. – С. 5-8.
12. Aitken R.J., Baker M.A., Doncel G.F. et al. // *J. Clin. Invest.* – 2008. – №118 (4). – P. 1330-1343. – [Електронний ресурс] Режим доступу : <http://www.jci.org/>. – Назва з екрану.

ПРОЕКТ ПРОТОКОЛУ ПРОВІЗОРА (ФАРМАЦЕВТА) ПРИ ВІДПУСКУ БЕЗРЕЦЕПТУРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ: ПОПЕРЕДЖЕННЯ НЕБАЖАНОЇ ВАГІТНОСТІ ТА СПРИЯННЯ ПЛАНУВАННЮ СІМ'Ї**І.А.Зупанець, О.М.Лищишина*, О.О.Шилкіна*, В.В.Пропіснова****Національний фармацевтичний університет, ДП «Державний експертний центр МОЗ України»****Ключові слова: протоколи провізора (фармацевта); фармацевтична опіка; контрацепція; небажана вагітність; планування сім'ї*

Згідно з даними українських дослідників поширенням методом усунення небажаної вагітності в Україні є аборт. Головною причиною цього явища є непоінформованість і небажання українок використовувати сучасні методи попередження небажаної вагітності, в т. ч. гормональні препарати. З огляду на консультативну функцію провізора в аптеці доцільним є створення теоретичних і практичних основ для надання провізором (фармацевтом) фармацевтичної опіки населенню з питань раціонального застосування засобів контрацепції. Представлені результати клініко-фармакологічного аналізу засобів контрацепції, зареєстрованих в Україні. Результати свідчать, що український ринок насичений комбінованими оральними гормональними ЛП, прийом яких вимагає від споживача високої комплаєнтності завдяки курсовому прийому і загрожує різноманітними проявами побічної дії. З метою підвищення якості фармацевтичної допомоги та профілактики небажаної вагітності, абортів, їх медичних, фізичних і психологічних наслідків, профілактики нераціонального самостійного застосування і побічних ефектів засобів контрацепції необхідним є впровадження в фармацевтичну практику відповідного Протоколу фармацевтичної опіки. Протокол провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських засобів для контрацепції складено на підставі Державного формуляра 7-го випуску та Державного реєстру лікарських засобів в Україні.

ПРОЕКТ ПРОТОКОЛА ПРОВІЗОРА (ФАРМАЦЕВТА) ПРИ ОТПУСКЕ БЕЗРЕЦЕПТУРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И СОДЕЙСТВИЕ ПЛАНИРОВАНИЮ СЕМЬИ**И.А.Зупанец, Е.М.Лищишина*, Е.А.Шилкина*, В.В.Прописнова****Национальный фармацевтический университет, ГП «Государственный экспертный центр МОЗ Украины»****Ключевые слова: протоколы провизора (фармацевта); фармацевтическая опека; контрацепция; нежелательная беременность; планирование семьи*

Согласно данных украинских исследователей распространенным методом устранения нежелательной беременности в Украине является аборт. Главная причина этого явления – неинформированность и нежелание украинок использовать современные методы предупреждения нежелательной беременности, в т. ч. гормональные препараты. Учитывая консультативную функцию провизора в аптеке целесообразным является создание теоретических и практических основ для предоставления провизором (фармацевтом) фармацевтической опеки населению по вопросам рационального применения средств контрацепции. В статье представлены результаты клинико-фармакологического анализа средств контрацепции, зарегистрированных в Украине. Результаты свидетельствуют, что украинский рынок насыщен комбинированными оральными гормональными ЛП, прием которых требует от потребителя высокой комплаентности вследствие необходимости курсового приема и грозит разнообразными проявлениями побочного действия. С целью повышения качества фармацевтической помощи и профилактики нежелательной беременности, абортів, их медицинских, физических и психологических последствий, профилактики нерационального самостоятельного применения и побочных эффектов средств контрацепции необходимо внедрение в фармацевтическую практику Протокола фармацевтической опеки. Протокол провизора (фармацевта) при отпуске безрецептурных лекарственных средств для контрацепции составлен на основании Государственного формуляра 7-го выпуска и Государственного реестра лекарственных средств в Украине.

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 15.02.2016 р.

УДК 615.12:519.076/615.036.8

МОДЕЛЬ ВЗАЄМОДІЇ МІЖ СТОРОНАМИ, ЗАЛУЧЕНИМИ ДО УПРАВЛІННЯ КЛІНІЧНИМИ ВИПРОБУВАННЯМИ, В ПРОЦЕСІ РОБОТИ З ДАНИМИ

К.О.Зупанець, В.Є.Доброва*

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

Ключові слова: клінічне випробування; дослідження біоеквівалентності; первинна документація; індивідуальна реєстраційна форма

THE MODEL OF INTERACTION BETWEEN THE PARTIES ENGAGED IN CLINICAL TRIAL MANAGEMENT IN THE DATA CAPTURE PROCESS

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

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

Key words: clinical trials; bioequivalence studies; initial documents; case report form

The analysis of quality assurance of the data capture process at the clinical site in the process of management of the phase I clinical trials and the bioequivalence studies of drugs has been conducted. It has been found that the dynamics of the risk factors "Errors in clinical trials and clinical data capture at the clinical site" and "Improper registration and operation of clinical data" is caused by the actions of the personnel when collecting the data, registering the information in the source documentation, transferring the data into case report forms, as well as controlling the quality of these processes performance. The important role of the efficient work organization of all parties involved in such processes has been identified. The model of the functional interaction has been suggested, and distribution of the responsibilities between the parties involved in the management of the phase I clinical trials and the bioequivalence studies of drugs while assessing initial documents and case report forms has been determined. The introduction of the approaches proposed at the clinical site work will allow to implement the quality management principles in the phase I clinical trials and the bioequivalence studies of drugs, as well as it will simplify the conversion to electronic case report forms.

Сучасні вимоги щодо управління клінічними випробуваннями (КВ) лікарських засобів (ЛЗ) приділяють особливу увагу належній організації процесів роботи з даними [6, 10, 11]. Дані, отримані в ході дослідження, використовуються при написанні звіту КВ, зумовлюють висновки щодо показників ефективності та безпеки ЛЗ, а також обґрунтовують доцільність подальших випробувань або реєстрації препарату (при умові, якщо це результати дослідження біоеквівалентності ЛЗ або III фази КВ) [6].

Найбільша кількість процесів КВ реалізується на місці проведення випробування (МПВ),

де відбуваються ключові етапи КВ: залучення, скринінг пацієнтів/добровольців та їх обстеження до видачі ЛЗ дослідження показників ефективності та безпеки дії досліджуваних ЛЗ [1, 7]. Відповідно до концепції управління якістю КВ ЛЗ на базі стандартів серії ISO 9000 було визначено, що до процесів управління життєвого циклу безпосередньо відноситься процес управління клінічним дослідженням на МПВ [5]. Результатом виконання складових підпроцесів цього процесу є дані, внесені в первинну медичну документацію і записані в індивідуальні реєстраційні форми (ІРФ), включені до звіту та заархівовані.

В цілому результат виконання КВ ЛЗ на МПВ, а за термінологією стандартів серії ISO 9000 вихід процесу управління КВ ЛЗ на МПВ – це заповнені ІРФ, які включають в себе всі дані, отримані в ході клінічної частини дослідження [5, 9]. Далі ці заповнені ІРФ надходять до монітора, біостатистичної групи дослідження, і з ними виконуються подальші дії та перетворення відповідно до протоколу КВ ЛЗ та вимог настанови GCP [2, 7, 8]. Отже, всі процеси КВ ЛЗ, які стосуються оперування даними, потребують особливої уваги, чіткого менеджменту та забезпечення належного виконання усіма сторонами, залученими до проведення дослідження.

В ході наших попередніх досліджень було визначено важливість створення та забезпечення надійної роботи системи управління даними у КВ ЛЗ, а та-

К.О.Зупанець – канд. фарм. наук, доцент, докторант кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

В.Є.Доброва – доктор фарм. наук, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

кож розроблена модель взаємодії різних сторін-учасників дослідження (спонсора/контрактної дослідницької організації (КДО)), відповідального дослідника, фахівців з управління базами даних, біостатистика при її організації [2]. Однак, саме на дослідниках МПВ, залучених до КВ ЛЗ, лежить відповідальність за належне виконання ключових підпроцесів процесу управління КВ – реєстрація даних у первинній медичній документації та перенесення в ІРФ. Тому методичне забезпечення їх роботи потребує додаткової уваги та роз'яснення.

Не зменшуючи важливості належної організації II та III фаз клінічних досліджень ЛЗ, а також постмаркетингових досліджень, далі наша увага буде прикута до забезпечення роботи з даними у ході виконання саме I фази випробувань ЛЗ, а також такого виду КВ як дослідження біоеквівалентності ЛЗ. Це пов'язано, перш за все, з тим, що до цих КВ залучаються здорові добровольці, за виключенням досліджень деяких препаратів, коли залучення здорових добровольців є неетичним та недоцільним [3]. Тому дуже важливо забезпечити захист їх здоров'я, попередити та вчасно встановити побічні реакції (ПР) та побічні явища (ПЯ), які можуть бути пов'язані з дією досліджуваного ЛЗ, а також запобігти спричиненню надмірного дискомфорту від участі в клінічних процедурах, які прописані у протоколі КВ, але не є необхідними за станом здоров'я добровольця. Крім того, результати отримані при проведенні I фази КВ щодо показників переносимості/безпеки досліджуваного ЛЗ, його фармакокінетичних показників і висновки щодо можливості та дизайнів проведення його подальших досліджень, також обумовлюють прискіпливе відношення саме до цього етапу КВ ЛЗ. Дані, отримані в ході дослідження біоеквівалент-

ності, за умови позитивного висновку щодо біоеквівалентності оригінального та генеричного ЛЗ дозволяють гарантувати, що генеричний препарат, який виходить на вітчизняний ринок, відповідає прототипу та може замінити його у схемах терапії відповідних захворювань [7]. Таким чином, завдання забезпечення належного збору клінічної інформації, а також підвищення якості її реєстрації у первинній медичній документації та ІРФ при управлінні I фазою КВ та дослідженнями біоеквівалентності ЛЗ мають першочергове значення для зменшення багатьох аспектів ризику у цих дослідженнях.

Метою наших досліджень стало проведення аналізу впливу на якість КВ помилок, що виникають при заповненні ІРФ у ході проведення I фази КВ та дослідженнях біоеквівалентності ЛЗ, а також розробка науково-методичних підходів до розподілу функціональних обов'язків персоналу МПВ, залученого до збору, реєстрації та контролю якості первинної документації та ІРФ, і до регуляції питань його взаємодії з іншими сторонами (спонсором/КДО, регуляторними/експертними органами, аудиторамі).

Матеріали та методи

У ході дослідження була проаналізована первинна документація та ІРФ 5 КВ I та II А фаз [4], а також 12-ти клінічних досліджень біоеквівалентності у кількості 1014 примірників, що проводились у КДЦ НФаУ протягом 2006-2015 рр., які включали ІРФ, приблизно однакові за обсягом (27-45 сторінок) та структурою [1]. Крім того, використовувалися методи: опитування фахівців у галузі проведення КВ (анкетування 32 співробітників МПВ) [6], оцінювання ризиків за допомогою методу Failure Mode Effects Analysis (FMEA) – Аналіз причин і наслідків відмов [4, 12-14], логіч-

ні методи системного аналізу, екстраполяції та структурно-аналітичної формалізації для побудови моделей і розробки методичних підходів.

Результати та їх обговорення

Процеси роботи з даними у I фазі КВ та дослідженнях біоеквівалентності характеризуються певними особливостями, обумовленими дизайном та порядком проведення таких випробувань. Одночасне перебування значної кількості суб'єктів дослідження у МПВ, необхідність контролю дотримання стандартних умов перебування учасників дослідження та графіка дослідження відповідно до вимог протоколу потребують значної уваги дослідників, які здійснюють збір та реєстрацію даних, а також ефективної координації цих процесів. Крім цього, у дослідженнях біоеквівалентності ЛЗ потрібно здійснювати збір значної кількості проб крові у здорових добровольців, суворо дотримуючись графіка, визначеного протоколом, що ускладнює роботу дослідників, до обов'язків яких додається необхідність працювати та контролювати якість великих обсягів даних [4, 7]. Все це вимагає особливої ретельності при зборі та фіксуванні інформації, пов'язаної зі спостереженням за здоровими добровольцями, у I фазі КВ та дослідженнях біоеквівалентності.

Дослідження помилок, які були допущені персоналом МПВ при перенесенні інформації з первинної документації до ІРФ (паперових чи електронних), показало, що помилки запису/введення даних є причиною 71,1% усіх виправлень в ІРФ (рис. 1), з яких 31% – це неправильна дата та час проведення клінічних процедур, 19% – помилки реєстрації результатів інструментальних досліджень і стільки ж – помилки внесення інформації про фізикальний огляд, по



Рис. 1. Розподіл виправлень даних в ІРФ за типами помилок

5% склали помилки внесення ідентифікаційних даних добровольця, анамнезу та відповідності критеріям включення та невключення.

У ході проведеного нами анкетування фахівців МПВ зі стажем участі у КВ I фази та дослідженнях біоеквівалентності ЛЗ більше 7 років було визначено, що помилки реєстрації даних у первинній медичній документації та перенесення інформації у ІРФ мають найбільш вагоме значення серед факторів ризику для якості як клінічних даних, так і результатів усього КВ в цілому [1, 6]. Аналіз впливу цих факторів за допомогою методу FMEA встановив, що величина ризику «помилки під час складання та заповнення первинної документації» дорівнює 8,21 і значно перевищує вели-

чину інших ризиків, які оцінювались на МПВ (рис. 2).

Отже, для вирішення завдання зменшення впливу показників ризику «Помилки під час проведення КВ і накопичення клінічних даних на МПВ ЛЗ (П2)» та «Неналежна реєстрація та оперування клінічними даними (П3)», які обумовлюються вищезазначеними факторами у ході проведення I фази КВ та дослідження біоеквівалентності ЛЗ, необхідно забезпечити персонал МПВ методичними інструментами до забезпечення належного збору, реєстрації та контролю якості первинної документації та ІРФ, а також визначити розподіл функціональних обов'язків у цих процесах.

Процес перенесення даних на МПВ у ході проведення I фази КВ та досліджень біоеквіва-

лентності може проводитися двома способами: перший – перенесення даних у ІРФ безпосередньо дослідником, який залучений до їх збирання та запису у первинну медичну документацію; другий – згідно з переліком розподілу обов'язків виконання дослідження на МПВ повноваження перенесення даних передаються досліднику, який не залучений у процес їх збирання.

Перевага першого способу полягає у простоті та зручності, обумовлених обізнаністю дослідника щодо даних, збір та запис яких він здійснював, що передбачає можливість виправлення та вирішення спірних питань та невідповідностей безпосередньо при їх виникненні. Це значно скорочує час заповнення ІРФ, що має особливе значення для досліджень, в яких бере участь велика кількість учасників та залучено декілька МПВ (мультицентрові дослідження). З іншого боку, при такому способі заповнення ІРФ завжди існує ймовірність упущення дослідником даних, які не були ним зафіксовані при спостереженні за учасниками дослідження, а також перенесення помилок, допущених при записі даних у первинну документацію, внаслідок відсутності незалежного контролю третьою особою. В такому випад-

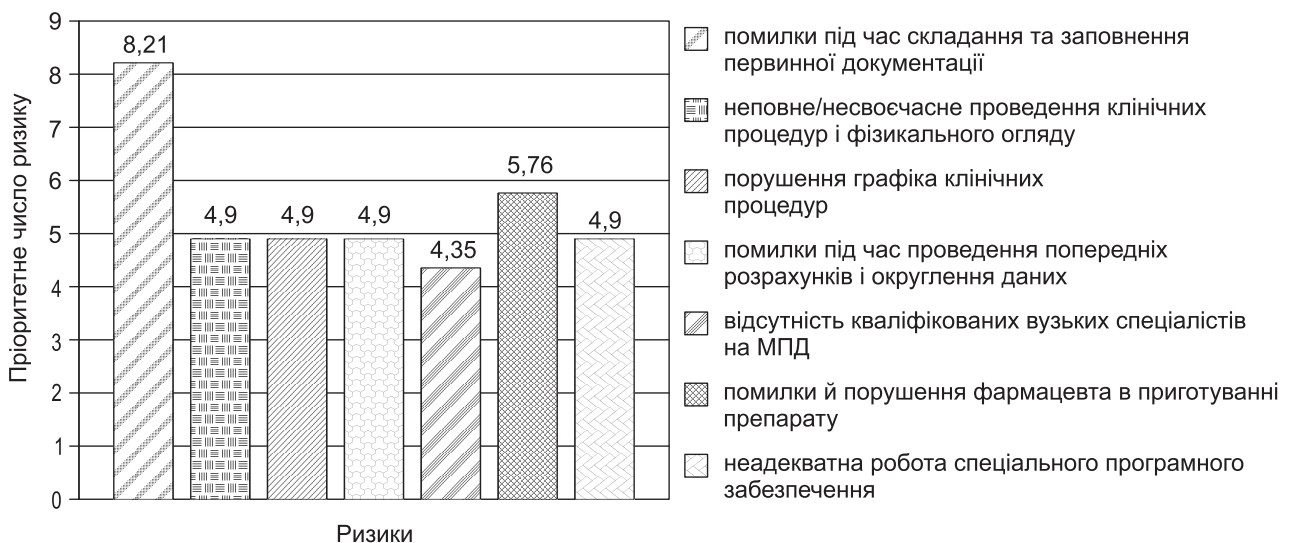


Рис. 2. Розподіл величини пріоритетного числа ризику за ключовими факторами ризиків при управлінні КВ I фази та дослідженнями біоеквівалентності ЛЗ



Рис. 3. Модель розподілу функцій персоналу МПВ, залученого до управління КВ, у процесі роботи з первинною документацією та ІРФ

ку ці виправлення можуть призвести до фальсифікації результатів КВ, зниження його якості та достовірності отриманих результатів, тому при такому способі введення даних до ІРФ необхідно збільшити кількість і прискіпливість перевірки первинної медичної документації та ІРФ монітором та спеціалістом з контролю якості МПВ, що потребуватиме збільшення кількості моніторингових візитів, значних витрат часу на уточнення даних та виправлення встановлених невідповідностей та збільшення загальної тривалості роботи з даними на МПВ.

Другий спосіб передбачає залучення незалежного контролю особою, яка не була задіяна до збирання даних, що збільшує об'єктивність оцінки первинної документації та ймовірність виявлення помилок одразу при заповненні ІРФ. Незважаючи на порівняно меншу зручність та швидкість даного способу, його застосування у підсумку виявляється більш ефективним з точки зору витрат часу та ресурсів внаслідок зменшення кількості уточнень спірних даних, внесення та документування виправлень в ІРФ спеціалістом з контролю якості. Забезпечуючи високу точність даних, які мі-

стяться у первинній документації та ІРФ, використання цього способу є доцільним у I фазі КВ та дослідженнях біоеквівалентності, які передбачають залучення здорових добровольців та незначний розмір досліджуваних груп.

На всіх етапах введення даних передбачено також контроль якості заповнення і перенесення даних клінічного дослідження, який також здійснюється особою, не задіяною в основних процедурах дослідження. Хоча теоретично обов'язки такого дослідника могли бути обмежені лише технічним перенесенням даних, практично ситуація виглядає зовсім інакше. У разі якщо первинна документація заповнена з помилками або не заповнена взагалі, то перенесення даних неможливе, тому дослідник, відповідальний за заповнення ІРФ, сам зацікавлений в тому, щоб первинна документація була надана йому в повному обсязі, вчасно і в належному вигляді.

Протягом усього процесу внесення даних у разі виникнення якогось запитання виконавцю потрібно постійно уточнювати та оновлювати інформацію на всіх етапах фіксування даних, звертати увагу інших дослідни-

ків, які залучені до процесу збору даних, інформувати спеціаліста з якості дослідження. Спеціаліст з якості виконує важливу функцію перегляду та перевірки ІРФ та первинної медичної документації. До моменту фіналізування ІРФ дослідник, який відповідає за процес передачі даних, повинен заповнити усі ІРФ, уточнити усі можливі виправлення та внести їх у журнал виправлень у ІРФ. Після цього ІРФ переходять до остаточного контролю спеціаліста з якості та подальшого узгодження та підписання Головним дослідником.

На рис. 3 наведена модель розподілу функціональних обов'язків персоналу МПВ, залученого до збору, реєстрації та контролю якості первинної документації та ІРФ, яка відображає ключові сфери відповідальності при здійсненні цих процесів.

Необхідно відмітити, що спосіб перенесення даних з первинної документації до ІРФ відповідальним за їх введення дослідником, не залученим безпосередньо до їх збирання, є найбільш зручним при переході МПВ на ведення електронних ІРФ (eІРФ) та електронної бази даних КВ. У цьому випадку залучення до процесів роботи з нею



Рис. 4. Схема взаємодії сторін-учасників I фази КВ та досліджень біоеквівалентності та їх роль в оцінці первинної документації та ІРФ

усіх дослідників МПВ збільшує ймовірність виникнення помилок та збоїв, що є додатковим ризиком при використанні електронних систем оперування даними. Таким чином, делегування повноважень щодо введення інформації у еІРФ та обмеження кількості осіб, які мають коди доступу до електронної бази даних, забезпечує похибок захищеність цієї системи від суб'єктивних (людських) факторів [15].

При організації роботи з оцінки первинної документації та ІРФ у I фази КВ та дослідженнях біоеквівалентності важливо вра-

ховувати участь та взаємодію з іншими сторонами, залученими до дослідження та виконання певних функцій, визначених нормативною базою, протоколом дослідження та/або контрактом. Система взаємодії зазначених сторін-учасників I фази клінічних випробувань та досліджень біоеквівалентності та їх роль в оцінці первинної документації та ІРФ наведена на рис. 4.

Так, здійснюючи моніторинг, представник спонсора виконує важливу роль з контролю якості заповнення первинної документації та ІРФ на МПВ, пере-

віряючи їх як за формальними ознаками, так і за повнотою, точністю даних та їх відповідністю.

Аудитор, залучений до проведення незалежної перевірки документації та діяльності МПВ, проводить вибірковий контроль якості заповнення ІРФ та співставлення даних первинних документів з даними, які містяться в ІРФ, в результаті чого формує перелік виявлених невідповідностей.

Важлива роль у здійсненні зовнішнього контролю якості даних клінічного дослідження на МПВ належить регуляторно-

му/експертному органу, до повноважень якого належить проведення клінічного аудиту. В залежності від мети клінічного аудиту перевірка ІРФ та первинної документації може бути повною або вибірковою.

Таким чином, запропоновані нами підходи функціональної взаємодії та розподілу обов'язків між сторонами, залученими до управління КВ І фази і дослідженнями біоеквівалентності при оцінці первинної документації та ІРФ, дозволяють перенести науково-теоретичні дослідження у сфері ризик-орієнтованого менеджменту КВ ЛЗ у практичну площину методичного забезпечення поліпшення роботи персоналу МПВ.

ВИСНОВКИ

Проведено аналіз забезпечення належної реєстрації да-

них на МПВ при управлінні І фазою КВ та дослідженнями біоеквівалентності. Встановлено необхідність зменшення впливу показників ризику «Помилки під час проведення КВ і накопичення клінічних даних на МПВ ЛЗ (П2)» та «Неналежна реєстрація та оперування клінічними даними (П3)» у ході проведення таких КВ, а також визначено, що динаміка цих показників зумовлюється діями персоналу МПВ при проведенні збору інформації, реєстрування її у первинну документацію, перенесення даних у ІРФ, а також контролем якості виконання цих операцій. Визначено важливу роль чіткої організації роботи усіх сторін, які залучаються до таких процесів. Запропоновано модель функціональної взаємодії та визначено розпо-

діл обов'язків між сторонами, залученими до управління КВ І фази та дослідженнями біоеквівалентності ЛЗ при оцінці первинної документації та ІРФ.

Встановлено, що спосіб перенесення даних з первинної документації до ІРФ відповідальним за введення даних дослідником, який не залучений безпосередньо до їх збирання, спрощує перехід МПВ на ведення електронних ІРФ (еІРФ) та електронної бази даних КВ, що є беззаперечною вимогою сучасного світового ринку КВ ЛЗ.

Впровадження запропонованих підходів у систему роботи МПВ дозволить забезпечити реалізацію принципів менеджменту якості при управлінні КВ І фази та дослідженнями біоеквівалентності ЛЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Ратушна К.Л. // *Клінічна фармація*. – 2014. – Т. 18, №1. – С. 4-10.
2. Добрава В.Є. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. – 2014. – Вип. 6 (38). – С. 60-66.
3. Ефимцева Т.К. // *Онкол.* – 2003. – Т. 5, №1. – С. 73-76.
4. Зупанець К.О. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. – 2013. – Вип. 3 (29). – С. 30-35.
5. Зупанець К.О., Добрава В.Є., Проскурня О.М. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. – 2015. – Вип. 4 (39). – С. 60-66.
6. Зупанець К.О., Ратушна К.Л., Добрава В.Є. // *Клінічна фармація*. – 2015. – Т. 19, №3. – С. 4-10.
7. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б. и др. *Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева*. – 2-е изд., перераб. и доп. – К. : МОРИОН, 2006. – 456 с.
8. *Належна клінічна практика GCP : СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008*. – [Чинний від 2009-16-09]. – К. : Міністерство охорони здоров'я України, 2009. – 67 с.
9. *Системи управління якістю. Вимоги. (ISO 9001:2008, IDT) : ДСТУ ISO 9001:2009*. – [Чин. від 2009-09-01]. – К. : Держспоживстандарт України, 2009. – 26 с. – (Державний стандарт України).
10. Bhatt A. // *Perspectives in Clin. Res.* – 2011. – Vol. 2. – P. 124-128.
11. Desai P.B., Anderson Ch., Sietsema W.K. // *Drug Information J.* – 2012. – Vol. 46, №4. – P. 455-463.
12. McDermott R.E., Mikulak R.J., Beauregard M.R. *The basics of FMEA*. – New York : Taylor & Francis Group, 2009. – 91 p.
13. *Reflection paper on risk based management in clinical trials [Електронний ресурс]*. – Режим доступу до сайту : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110059.pdf
14. *Risk-adapted approaches to the management of clinical trials of investigational medicinal products [Електронний ресурс]*. – Режим доступу до сайту : <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingofmedicines/Clinicaltrials/index.html>
15. Zupanets K.O., Dobrova V.Ye., Zajchenko A.V., Dorovskyy O.V. // *Res. and Rev.: J. of Hospital and Clin. Pharmacy*. – 2015. – Vol. 1, Issue 3. – P. 21-25.

МОДЕЛЬ ВЗАЄМОДІЇ МІЖ СТОРОНАМИ, ЗАЛУЧЕНИМИ ДО УПРАВЛІННЯ КЛІНІЧНИМИ ВИПРОБУВАННЯМИ, В ПРОЦЕСІ РОБОТИ З ДАНИМИ**К.О.Зупанець, В.Є.Доброва*****Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Національний фармацевтичний університет****Ключові слова: клінічне випробування; дослідження біоеквівалентності; первинна документація; індивідуальна реєстраційна форма*

Проведено аналіз забезпечення реєстрації даних на місці проведення випробувань у процесі управління I фазою клінічних випробувань та дослідженнями біоеквівалентності лікарських засобів (ЛЗ) і встановлено, що динаміка показників ризику «Помилки під час проведення клінічних випробувань і накопичення клінічних даних на місці проведення випробувань ЛЗ» та «Неналежа реєстрація та оперування клінічними даними» обумовлюються діями персоналу при проведенні збору інформації, реєстрування її у первинну документацію, перенесення даних у індивідуальні реєстраційні форми, а також контролем якості виконання цих процесів. Визначено важливу роль чіткої організації роботи усіх сторін, які залучаються до таких процесів. Запропоновано модель функціональної взаємодії та визначено розподіл обов'язків між сторонами, залученими до управління клінічними випробуваннями I фази, та дослідженнями біоеквівалентності ЛЗ при оцінці первинної документації та індивідуальних реєстраційних форм. Впровадження запропонованих підходів у систему роботи місць проведення випробувань дозволить забезпечити реалізацію принципів менеджменту якості при управлінні клінічними випробуваннями I фази та дослідженнями біоеквівалентності ЛЗ, а також спростить перехід на електронні індивідуальні реєстраційні форми.

МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ СТОРОНАМИ, ПРИВЛЕЧЕННЫМИ К УПРАВЛЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ, В ПРОЦЕССЕ РАБОТЫ С ДАННЫМИ**Е.А.Зупанец, В.Е.Доброва*****Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, Национальный фармацевтический университет****Ключевые слова: клиническое исследование; исследование биоэквивалентности; первичная документация; индивидуальная регистрационная форма*

Проведен анализ обеспечения регистрации данных на месте проведения исследований в процессе управления I фазой клинических исследований и исследованиями биоэквивалентности лекарственных средств (ЛС) и установлено, что динамика показателей риска «Ошибки при проведении клинических исследований и накоплении клинических данных на месте проведения исследований ЛС» и «Ненадлежащая регистрация и оперирование клиническими данными» обуславливаются действиями персонала при осуществлении сбора информации, регистрации ее в первичную документацию, переносе данных в индивидуальные регистрационные формы, а также контролем качества выполнения этих процессов. Определена важная роль четкой организации работы всех сторон, привлекаемых к таким процессам. Предложена модель функционального взаимодействия и определено распределение обязанностей между сторонами, привлеченными к управлению клиническими исследованиями I фазы и исследованиями биоэквивалентности ЛС, при оценке первичной документации и индивидуальных регистрационных форм. Внедрение предложенных подходов в систему работы мест проведения исследований позволит обеспечить реализацию принципов менеджмента качества при управлении клиническими исследованиями I фазы и исследованиями биоэквивалентности ЛС, а также упростит переход на электронные индивидуальные регистрационные формы.

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 11.02.2016 р.

Доклінічні дослідження



UDC 615.454.1:001.893.54:618.173:582.635.38

THE EFFECT OF A VAGINAL GEL WITH HOP CONES PHYTOESTROGENS ON THE HORMONAL STATE AND MORPHOSTRUCTURE OF THE REPRODUCTIVE ORGANS IN SPAYED RATS

O.S.Sinitsyna, G.V.Zaychenko, I.M.Ryzhenko, Yu.B.Laryanovska*

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

Key words: spayed rats; gel with hop cones; estrogen deficiency; phytoestrogens

The article considers the results of the experimental study of the therapeutic action of a new gel with the combined composition containing phytoestrogens of the hop cones dense extract. Hypoestrogenism of animals close to that of women in menopause was simulated through bilateral spaying of females. Sham-operated animals were subjected to laparotomy and wound suturing without removal of ovaries. It has been determined that 28-days introduction of the vaginal gel results in increase of the estrogen level in the blood serum, decrease of local morphofunctional disturbances of the vaginal mucosa and the uterus in rats resulting from hypoestrogenism. The data obtained show prospects for development of vaginal drug dosage forms with the hop cones extract for treating urogenital disfunctions in the climacteric syndrome.

According to various authors, in recent years the number of women with a pathological menopause is steadily increasing and reaches up to 60% [10]. Clinicians pay much attention to prevention and treatment of menopausal disorders since the effective treatment of pathological climacteric symptoms allows retaining ability to work and proper life quality for women in the pre- and post-menopause period, as well as preventing development of complications [2].

Menopausal hormone therapy (MHT) with estrogens both in monotherapy and in combination with gestagens is important when treating the climacteric syndrome. Although exogenous introduction of hormones stops the most menopause symptoms, their long-term use can cause serious side effects [12]. Women experiencing deficiency of estrogen have an increased risk of thrombosis, coronary heart disease, stroke or breast cancer [18]. No progesterone secre-

tion results in the increased risk of endometrial hyperplasia and endometrial cancer [8]. One should also consider that MHT is effective in women at the early stages of the natural menopause in the period of open "therapeutic window", whereas in elderly women with comorbidity the risk of adverse reactions increases for many times [17].

In view of the previously mentioned, modern medicine and pharmacy has an important task of development of new drugs, which could complement or adequately substitute MHT in case of contraindications in women, combining the effectiveness of hormonal drugs, minimal systemic adverse reactions and protecting the target organs. Medicines with phytoestrogens entirely meet these requirements. A limited range of the latter is presented at the Ukrainian market, but there are no vaginal dosage forms at all.

The interest in prescribing phytoestrogens for women with cli-

macteric complaints increases every year [3]. Phytoestrogens are mostly non-steroidal polyphenolic compounds of the plant origin functionally imitating the activity of human estrogen and 17 β -estradiol. The most phytoestrogens are contained in soya, red clover, flax seeds and hops [13]. The estrogenic effect of hops (*Humulus lupulus L.*) has been known in traditional medicine for a long time, but phytoestrogen drugs based on hops are relatively new. Extracts of hop contain 8-prenylnaringenin (8-PN) estrogenic substance and isoxanthohumol – another prenyl flavonoid acting as proestrogen and metabolizing into 8-PN under the influence of the intestinal microflora [15, 16]. According to the literature sources [14] hop extracts have a good safety profile.

It is known that the estrogen deficiency causes characteristic changes in the reproductive system: the endometrial and vaginal epithelium thinning and reduced activity of the glandular system, it occurs in dryness and thinning of the mucosa, pruritus, dyspareunia, urinary incontinence. These signs are based on decrease of the estrogen synthesis of glycosamino-

O.S.Sinitsyna – post-graduate student of the Department of Pharmacology and Drug Toxicology of the National University of Pharmacy (Kharkiv)

G.V.Zaychenko – Doctor of Medicine, professor, head of the Department of Clinical Pharmacology of the Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals at the National University of Pharmacy (Kharkiv)

Table

The effect of the vaginal gel containing phytoestrogens of hop cones on the level of sex hormones in the blood serum in spayed female rats (n = 30)

Groups of animals	Estradiol level, nm/l	Progesterone level, nm/l
Intact animals	0.41 ± 0.03	50.91 ± 3.64
Sham-operated female rats	0.39 ± 0.03	51.35 ± 3.82
Control pathology	0.17 ± 0.02 */**	11.07 ± 1.47 */**
Vaginal gel with hop cones	0.27 ± 0.02 */**/****/+	26.46 ± 2.41 */**/****
Estriol suppositories	0.39 ± 0.02 ***	22.06 ± 1.81 */**/****

Note:

- 1) * – significant for animals of IC group, $p < 0.05$;
- 2) ** – significant for animals of SOF group, $p < 0.05$;
- 3) *** – significant for animals of CP group, $p < 0.05$;
- 4) + – significant for animals of E group, $p < 0.05$.

glycans as the main component of the mucus, and disturbance of the morphofunctional state of the mucous membranes of the urogenital tract [1].

In this regard, the aim of this work is to study the effect of a new vaginal gel with the hop cones dense extract (HCDE) on the hormonal panel and the morphofunctional state of the genital tract in spayed female rats.

Materials and Methods

The experimental study was performed on 30 white non-linear female rats weighing 190-195 g, they were kept in standard conditions of the vivarium of the National University of Pharmacy on a regular diet and free access to water.

The animals were divided into five groups: intact animals (IC); sham-operated female rats (SOF); control pathology (CP); spayed rats treated with the vaginal gel with HCDE; spay animals treated with the reference drug – “Ovestin” vaginal suppositories (manufactured by Organon, the Netherlands), the active ingredient was estriol (E).

The combined gel studied containing HCDE as the main active substance, ascorbic acid and excipients has been developed at the Department of chemist’s technology of drugs named after D.P. Salo of the National University of Phar-

macy under the supervision of professor L.I. Vishnevskaya.

Hypoestrogenism of animals close to that of women in menopause was simulated through bilateral spaying of females according to Kirshenblat Y.D. [4]. Sham-operated animals were subjected to laparotomy and wound suturing without removal of ovaries.

Starting with the 35th day after spaying females were introduced drugs vaginally within 28 days (daily at 9:00 a.m.): HCDE in the dose of 0.06 mg/kg, E – 0.03 mg/kg.

The therapeutic effect of the gel was evaluated by the level of sex hormones in the blood serum and the morphological study of the animals’ lower genital tract. The most distinctive changes observed after the surgical removal of the ovaries are related to the metabolism of estradiol and progesterone [4, 11]. Hence, the levels of these hormones were studied on an immunoassay analyzer using “Estradiol IEA” and “Progesterone IEA” standard reagent kits (Xema-Medica, Russia).

The vaginal mucosa and uterine horns were morphologically studied. The animals were euthanized by decapitation under chloroform anesthesia. The test material was fixed in 10% formalin solution, dehydrated in alcohols with the increasing concentration and poured to celloidin-paraffin.

Sections of the vagina and uterus were stained with hematoxylin-eosin [6, 9]. Microslides were examined using the Granum microscope, and the microscopic pictures were taken by a Granum DSM 310 digital video camera. Pictures were processed with Pentium 2,4 GHz PC using TouView software [7]. The experimental data were processed by the variation statistics method using “Statistica 6.0” standard software package. Average values were calculated using Student’s t test.

The studies were conducted in compliance with the rules of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) [5].

Results and Discussion

The data of the enzyme immunoassay of the blood serum show that the level of sex hormones (estradiol and progesterone) in females after spaying significantly decreased (Table). It indicates the relevance of the bilateral spaying model performed and formation of the experimental hypoestrogenism in rats.

The level of both hormones in the SOF group of animals, which ovaries had not been affected during surgery, was the same as in the IC group of rats.

Meanwhile, animals of the CP group had statistically significant decrease of the estradiol level in 2.5 times and the progesterone level in 4.6 times (in relation to the healthy rats).

The 28-days introduction of the vaginal gel with the HCDE had a moderate effect on the level of sexual hormones. However, being 1.5 times ($p < 0.05$) higher than that of female rats in the CP group, the estradiol level in the blood serum in animals of this group was even below the values of the IC group. But the progesterone level in the drug under study was markedly increased, and significantly (2.4 times) exceeded the

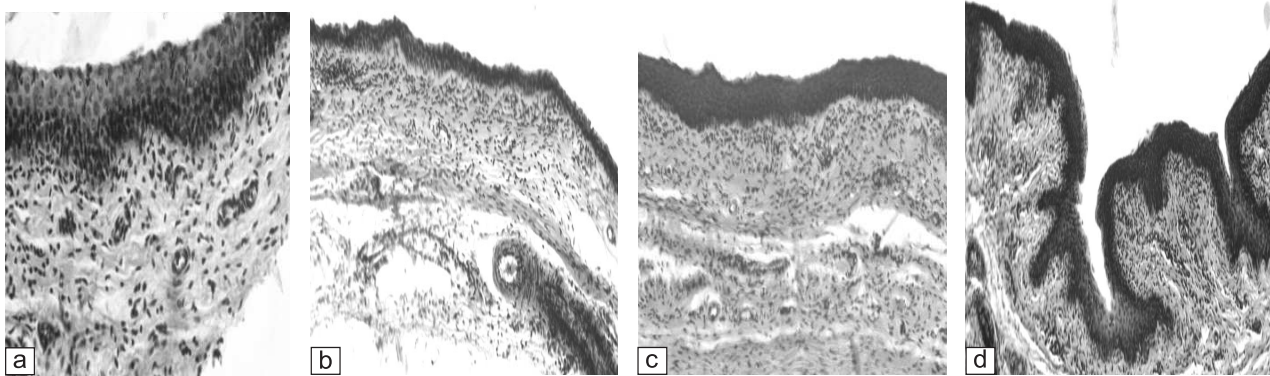


Fig. 1. Microscopy of the vagina state in the groups under study: a – intact control; b – spayed rats; c – rats treated with the vaginal gel with the hop cones dense extract; d – rats treated with the estradiol suppositories (x250). Hematoxylin-eosin

index of the untreated animals (the CP group). At the same time, there were statistically significant differences in the gestagen content in the serum blood of the experimental animal compared to the data of the IC group, and there were no differences with the reference drug.

The estradiol level in the animal blood serum after the course of treatment with E suppositories had no significant differences with the similar indicator of the healthy animals. This drug had an insignificant effect on the progesterone level: this effect was almost 2.5 times less than that of the intact group of animals.

The data obtained show that none of the drugs under research could completely restore the blood serum hormonal balance (the level of sex hormones). The vaginal gel with hop cones phytoestrogen moderately increased the level of estradiol and progesterone. The re-

ference drug – suppositories containing E was capable to correct hypoestrogenism and had a little effect on the progesterone level.

The morphological studies have shown that the structure of the reproductive organs studied in intact and sham-operated animals has no significant differences and is consistent with the physiological norm.

The vaginal mucosa of animals in the IC and SOF group had the structure corresponding to their age physiological norm, i.e. no mucous epithelium degeneration or disorders were observed (Fig. 1a). After bilateral spaying the mucosa underwent atrophic changes. Its vascularization was significantly reduced, a part of blood vessels became spasmodic, the vascular wall was thickened (Fig. 1b). The use of phytoestrogen vaginal gel contributed to the vaginal epithelium restoration. The epithelial layer of the distal sheath was significant-

ly increased compared to the spayed animals. The blood supply was improved in the proper mucous plate (Fig. 1c). MHT with E suppository in all animals resulted in complete recovery of the morphological structure of the vaginal mucosa (Fig. 1d).

The uterus endometrium of intact animals was also within the physiological norm. The structure of the tissues could be clearly seen. The vascular profile was not broken (Fig. 2a). There was a severe atrophy in the uterus tissues of the spayed female rats. Both the endometrium and the myometrium changed. Thinning of tissues, reduction of the secretory activity of the surface epithelium cells and the epithelial uterine glands and vasospasm were observed (Fig. 2b). The drug studied had a clear positive impact on the microscopic structure of the uterus in animals. The stroma was much wider than that of the rats in the IC group. Glandular cells were of

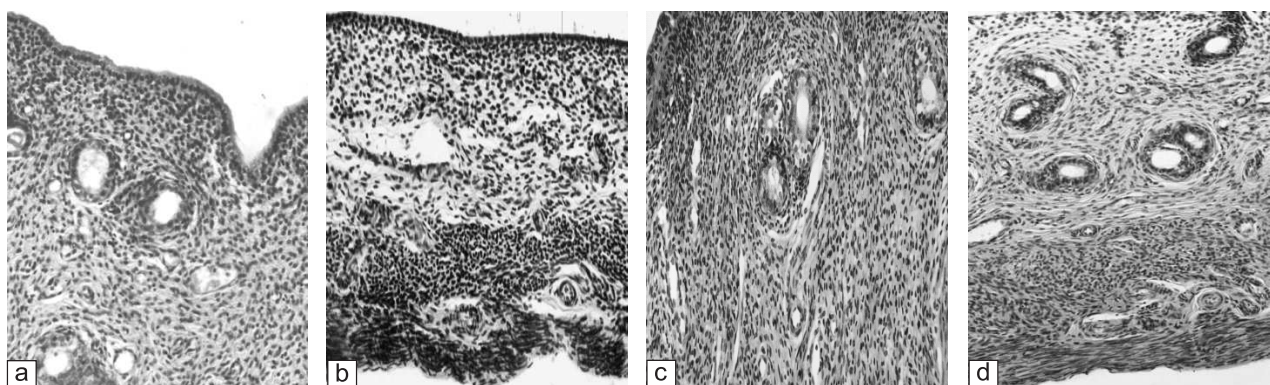


Fig. 2. Microscopy of the uterine endometrium and myometrium in the groups under study: a – intact control; b – spayed rats; c – rats treated with the vaginal gel with the hop cones dense extract; d – rats treated with the estradiol suppositories (x250). Hematoxylin-eosin

various sizes and were structurally active; vessels were in normal state (Fig. 2c). The group of animals treated with the reference drug E had the complete restoration of the structure of the endometrium and myometrium. The state of glandular and stromal cells, blood vessels was similar with that of females of the IC group (Fig. 2d).

Thus, in 4 months after bilateral spaying female rats showed a severe atrophy of the vaginal wall and the uterine horns. A strong estrogen deficiency contributed to formation of the endothelial dysfunction signs (vasoconstriction, thickening, edema, loosening of the vascular wall, lobular proliferation, the endothelium destruction, en-

dothelial picket fence location, signs of incipient thrombosis).

The gel with phytoestrogens prevented development of the above-mentioned pathologies in the experimental animals. The morphological state of the vaginal mucosa, the endometrium and the myometrium, the nature of the blood supply to the reproductive organs were similar to those of the intact rats. The estrogen effect of the HCDE gel on these animals was at the level of the reference drug – suppositories containing E.

CONCLUSIONS

1. The 28-day administration course of the vaginal gel with the hop cones dense extract in the dose of 0.06 mg/kg in spayed rats causes a moderate increase of the level

of sex hormones (estradiol and progesterone) in the blood serum. The reference drug, estradiol suppositories, in the dose of 0.03 mg/kg eliminates the hypoestrogenemic state, but has little effect on the gestagen amount.

2. Application of the gel with phytoestrogens of hop cones contributes to restoration of the morphological structure of the reproductive organs (vagina, uterus) subjected to degenerative changes due to estrogens deficiency at the level of the reference drug.

3. The drug under research is promising for further study with the aim of using it in combination with other drugs for the menopausal hormone therapy in women with the climacteric syndrome.

REFERENCES

1. Воронин К.В., Потапов В.А. *Пособие по практическому освоению акушерства и гинекологии.* – 2001. – 128 с.
2. Де Н.В., Хрипунова Г.И. // *Саратовский науч.-мед. журн.* – 2008. – №3 (21). – С. 125-130.
3. Карпович О.В., Гуменюк Р.Л., Ордянец И.М. и др. // *Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология.* – 2005. – №4 (32). – С. 154-158.
4. Киршенблат Я.Д. *Практикум по эндокринологии.* – М., 1969. – С. 55-57.
5. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайфетдинова Г.А. *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними.* – К.: Вид. дім «Авіценна», 2002. – 156 с.
6. Колодийчук Е.В., Мернова В.П. // *Журн. научных статей «Здоровье и образование в XXI веке».* – 2012. – Вып. №2 (Т. 14). – С. 69-73.
7. Меркулов Г.А. *Курс патолого-гистологической техники.* – М.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. – 424 с.
8. Серов В.Н. // *Рус. мед. журн.* – 2002. – №18, сентябрь. – С. 791.
9. Смирнов А.В., Паньшин Н.Г., Спасов А.А. и др. // *Бюлл. Волгоградского научного центра РАМН.* – 2010. – №3. – С. 14-16.
10. Тихомиров А.Л. // *Фарматека.* – 2007. – №10. – С. 37-41.
11. Baber R.J. // *Climacteric.* – 1999. – №2 (2). – P. 85-92.
12. Canonico M. // *The ESTHER Study, Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2006. – №4 (6). – P. 1259-1265.
13. Cos P., De Bruyne, Apers S. // *Planta Med.* – 2003. – Vol. 69. – P. 589-599.
14. Erkkola R., Vervarcke S., Vansteeland S. et al. // *Репродуктивная эндокринология.* – 2011. – №2. – С. 72-78.
15. Milligan S.R., Kalita J.C., Heyerick A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 2249-2252.
16. Possemiers S., Bolca S., Grootaert C. et al. // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136. – P. 1862-1867.
17. Rosano G.M. // *Climacteric.* – 2006. – Vol. 9. – P. 19-27.
18. Vickers M.R. // *BMJ.* – 2007. – Vol. 335 (7613). – 239 p.

ВПЛИВ ВАГІНАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ГЕЛЮ З ФІТОЕСТРОГЕНАМИ ШИШОК ХМЕЛЮ НА ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС ТА МОРФОСТРУКТУРУ РЕПРОДУКТИВНИХ ОРГАНІВ ОВАРІОЕКТОМОВАНИХ САМОК ЩУРІВ

О.С.Сініцина, Г.В.Зайченко, І.М.Риженко, Ю.Б.Лар'яновська*

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

Ключові слова: оваріоектомовані самки щурів; дефіцит естрогенів; гель з екстрактом шишок хмелю; фітоестрогени

Розглянуті результати експериментального вивчення ефективності лікувальної дії нового гелю комбінованого складу, що містить фітоестрогени густого екстракту шишок хмелю. Моделювання у щурів гіпоестрогенового стану, близького до такого у жінок у період менопаузи, відтворювали шляхом білатеральної оваріоектомії самок. Хібнооперованим тваринам проводили лапаротомію і ушивання рани без видалення яєчників. Встановлено, що 28-денне введення вагінального гелю призводить до збільшення вмісту естрогенів у сироватці крові, зменшення локальних морфофункціональних порушень у слизовій оболонці піхви і в матці щурів, які розвинулися внаслідок гіпоестрогенії. Отримані дані відкривають перспективи розробки вагінальних лікарських форм з екстрактом шишок хмелю для лікування урогенітальних порушень при клімактеричному синдромі.

ВЛИЯНИЕ ВАГИНАЛЬНОГО ГЕЛЯ С ФИТОЭСТРОГЕНАМИ ШИШЕК ХМЕЛЯ НА ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И МОРФОСТРУКТУРУ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ ОВАРИОЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС

О.С.Синицына, А.В.Зайченко, И.М.Рыженко, Ю.Б.Ларьяновская*

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

Ключевые слова: овариоэктомированные самки крыс; дефицит эстрогенов; гель с экстрактом шишек хмеля; фитоэстрогены

Рассмотрены результаты экспериментального изучения эффективности лечебного действия нового геля комбинированного состава, содержащего фитоэстрогены густого экстракта шишек хмеля. Моделирование у крыс гипоестрогенового состояния, близкого к таковому у женщин в период менопаузы, воспроизводили путем билатеральной овариоэктомии самок. Ложнооперированным животным проводили лапаротомию и ушивание раны без удаления яичников. Установлено, что 28-дневное введение вагинального геля приводит к увеличению содержания эстрогенов в сыворотке крови, уменьшению локальных морфофункциональных нарушений в слизистой оболочке влагалища и в матке крыс, которые развились вследствие гипоестрогенности. Полученные данные открывают перспективы разработки вагинальных лекарственных форм с экстрактом шишек хмеля для лечения урогенитальных нарушений при климактерическом синдроме.

Address for correspondence:

12, Kulikovska str., Kharkiv, 61002, Ukraine.

Tel. (50) 633-48-88. E-mail: ksu.sinitsyna@mail.ru.

National University of Pharmacy

Received in 15.01.2016

УДК 615.276:615.281.9:547.455.623:616.72-002.2

ВПЛИВ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ КОМБІНАЦІЇ ДОКСИЦИКЛІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІТНІ ПОКАЗНИКИ ЩУРІВ З КОЛАГЕН-ІНДУКОВАНИМ АРТРИТОМ

І.А.Зупанець, К.М.Ткаченко, І.А.Отрیشко, С.К.Шебеко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: доксицикліну гідрохлорид; глюкозаміну гідрохлорид; композиція; диклофенак натрію; колаген-індукований артрит

THE EFFECT OF THE COMPOSITION CONTAINING THE COMBINATION OF DOXYCYCLINE HYDROCHLORIDE AND GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE ON THE STRUCTURAL AND METABOLITE INDICATORS IN RATS WITH COLLAGEN-INDUCED ARTHRITIS

І.А.Zupanets, K.M.Tkachenko, I.A.Otrishko, S.K.Shebeko

National University of Pharmacy

Key words: doxycycline hydrochloride; glucosamine hydrochloride; composition; diclofenac sodium; collagen-induced arthritis

On the model of collagen-induced arthritis in rats the anti-inflammatory properties of the composition containing the combination of doxycycline hydrochloride and glucosamine hydrochloride have been studied in comparison with its active monocomponents – doxycycline, glucosamine hydrochloride. According to the results of the experimental studies it has been proven that the composition containing the combination of doxycycline hydrochloride and glucosamine hydrochloride have a strong beneficial effect on the metabolism of the cartilage and bone tissue against the background of the autoimmune arthritis development and leads to inhibition of autoimmune processes in the connective tissue of animals. The normalization of the functional state of the joints and the clinical and biochemical parameters has been observed. By the degree of the pharmacological effect on the most parameters studied the combination exceeds the reference objects – the substance of doxycycline hydrochloride and glucosamine hydrochloride. The composition containing the combination of doxycycline hydrochloride and glucosamine hydrochloride is a promising corrector of the inflammatory and destructive joint diseases with the autoimmune component, and can be recommended for use in the complex therapy of patients with immuno-inflammatory and inflammatory-destructive diseases of joints.

Існування людини в умовах сучасного світу характеризується як подовженням тривалості, так і підвищенням темпу життя. Це спричиняє збільшення навантаження на опорно-руховий апарат, зокрема на суглобовий хрящ. Значну частку становлять такі захворювання як остеоартроз (ОА) і ревматоїдний артрит (РА) [14]. З урахуванням поширеності захворюваності перспективною є розробка нових методів і підходів до лікування цих хвороб. Також треба мати на увазі те, що незважаючи на розроблені програми терапії РА і ОА, результати лікування на сьогоднішній день залишаються незадовільними. Таким чином, потрібен пошук нових та модифікація існуючих

засобів з метою створення більш ефективних та безпечних антиартритних препаратів.

Одними з таких препаратів є антибактеріальні лікарські засоби, які, окрім свого основного антибактеріального ефекту, мають інші позаантибіотичні властивості [2, 10, 11]. Серія клінічних та експериментальних досліджень свідчить про те, що у тетрациклінів є ряд чинників, що зумовлюють протизапальну активність. У літературі є дані про успішне застосування доксицикліну у хворих ревматологічного профілю. Застосування цього препарату приводить до позитивної динаміки за рядом показників [12]. Проте на шляху більш широкого застосування тетрациклінів стоїть токсичність,

яка пов'язана з відсутністю селективності дії.

Саме тому представляється доцільним комбінувати тетрацикліни з речовинами, які можуть знижувати їх токсичну дію. Нашу увагу привернув глюкозамін, який здатен пригнічувати активність металопротеїнази, що сприяють деградації матриксу, та сприяти накопиченню макромолекул у матриксі сполучної тканини [8, 10].

Таким чином, можна припустити, що, створюючи комбіновані засоби на основі доксицикліну та глюкозаміну, можливо отримати препарат, який проявляє протизапальну, хондропротекторну та анальгетичну активність і при цьому має покращені токсикологічні характеристики.

Метою даного дослідження стало експериментальне вивчення протизапальних властиво-

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

стей композиції на основі комбінації доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду (Д+ГА) у порівнянні з референс-об'єктами на моделі колаген-індукованого артриту у щурів.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на моделі колаген-індукованого артриту (КІА) у щурів, яку відтворювали шляхом підшкірного введення в основу хвоста емульгованої суміші 0,2% розчину бичачого колагену II типу («Sigma-Aldrich», США) в 0,1 М розчині оцтової кислоти та повного ад'юванта Фрейнда («Sigma-Aldrich», США) у співвідношенні 1:1 в дозі 2 мг/кг за колагеном [13]. Через 1 тиждень для потенціювання аутоімунного процесу введення імунізуючої суміші повторювали таким же чином і в тій же дозі. Після закінчення латентного періоду (через 10-14 днів) у тварин розвивався поліартрит задніх і передніх кінцівок. Починаючи з 14-го дня експерименту і впродовж 2 тижнів усі тварини отримували відповідні лікарські препарати щодня перорально 1 раз на добу у вигляді водних суспензій. Впродовж експерименту оцінювали стан суглобів передніх і задніх кінцівок тварин (ступінь рухливості, набрякості, гіперемії), а також інтенсивність перебігу запальної реакції в місці введення імунізуючої суміші.

В експерименті були використані 60 білих безпородних щурів обох статей віком 3-4 місяці з масою тіла 180-200 г, яких відбирали для дослідження і випадковим чином розподіляли на 6 дослідних груп по 10 тварин у кожній: 1 – інтактний контроль; 2 – контрольна патологія (модель артриту без лікування); 3 – тварини, які одержували досліджувану композицію (1:2) у дозі $E_{D_{40}}$ 44,86 мг/кг [1]; 4 – тварини, які одержували доксицикліну гідрохлорид у дозі $E_{D_{40}}$ 15,03 мг/кг [1]; 5 – тварини, які одержували глюкозаміну гідро-

хлорид у дозі $E_{D_{40}}$ 29,83 мг/кг [1]; 6 – тварини, які одержували диклофенак натрію у дозі 8,0 мг/кг.

На 28 день тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом та проводили забір біоматеріалу для клінічних і біохімічних досліджень. Далі проводили клінічні дослідження крові щурів (вихідні дані станом на 28-му добу) і визначали кількість лейкоцитів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) за допомогою стандартних методів [3]; біохімічні дослідження показників сироватки крові, в ході яких визначали вміст сіалових кислот (СК) за методом Гесса [4], глікопротеїнів (ГП) за реакцією з молібденово-сірчаноокислим реактивом (метод Штейнберга-Доценко) [6] та С-реактивного білка (СРБ) за допомогою імунохімічних наборів «Іму-ЛА-Тест» виробництва «PLIVA-Lachema Diagnostika» (Чехія) (турбодиметричний метод) [4]. Експерименти проводились відповідно до директиви Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети [7, 9].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм методами варіаційної статистики з використанням критерію Фішера-Стьюдента [5].

Результати та їх обговорення

Після моделювання КІА у всіх тварин спостерігали розвиток поліартриту, що виявлявся появою гіперемії та набряком кінцівок, збільшенням їх розмірів та болісністю при напружуванні. Максимальний прояв ознак поліартриту спостерігався на 12-14 день експерименту після повторного введення імунізуючої суміші. Тварини були менш рухливими, знижувалося споживання їжі та води і їх загальна

активність протягом дня.

Просліджувалася пряма кореляційна залежність між візуально наявним ступенем збільшення обсягу суглобів і збільшенням кількості лейкоцитів у периферичній крові і швидкістю осідання еритроцитів (табл. 1).

На 28 добу експерименту у тварин з контрольною патологією кількісний вміст лейкоцитів у 1,8 рази перевищував даний показник для інтактних тварин та в 2,1 рази показник ШОЕ.

Найбільш значиму нормалізуючу дію на перебіг КІА чинить композиція, що підтверджено позитивним впливом комбінації доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду на вміст лейкоцитів та показник ШОЕ. Деяко поступалися композиції диклофенаку натрію та доксицикліну гідрохлорид. Так, композиція проявила вірогідний рівень відмінностей стосовно тварин з контрольною патологією, а за вмістом лейкоцитів і власне субстанцію доксицикліну та глюкозаміну гідрохлориду.

Таким чином, вищевикладена закономірність ілюструє більш вагомих протизапальний потенціал композиції, що підтверджено нормалізуючим впливом на маркерні показники розвитку запальної реакції і, водночас, ілюструє наявні переваги перед власне субстанцією доксицикліну та глюкозаміну гідрохлориду.

Аналіз показників лейкоцитарної формули (табл. 2) свідчить, що на фоні розвитку патології у нелікованих тварин відмічалася нейтропенія з компенсаторним нейтрофільним зсувом уліво, еозинофілія, моноцитоз та лімфоцитопенія.

Найбільш виражений лікувально-нормалізуючий вплив на перебіг КІА, підтверджений динамікою показників лейкоцитарної формули, мала композиція, що віддзеркалювалося вірогідною по відношенню до контрольної патології нормалізацією вмісту нейтрофілів

Таблиця 1

Деякі показники клінічного аналізу крові щурів з колаген-індукованим артритом під впливом композиції «Доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду» (1:2) та референс-об'єктів (n=60)

Дослідна група	Лейкоцити, 10 ⁹ /л	ШОЕ, мм/год
Вихідні дані		
Інтактний контроль	10,14±0,42	4,34±0,25
28 доба		
Контрольна патологія	18,61±0,48*	8,94±0,59*
Композиція	8,70±0,42**	4,38±0,30**
Доксицикліну гідрохлорид	9,75±0,25**/*	5,10±0,41**
Глюкозаміну гідрохлорид	13,15±0,19**/*/*	5,86±0,31**/*/*
Диклофенак натрію	9,62±0,76**	4,86±0,31**

Примітки:

- 1) * – $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин;
 2) ** – $p \leq 0,05$ відносно контрольних тварин;
 3) * – $p \leq 0,05$ відносно тварин, які отримували композицію.

та їх перерозподілом, а також появою позитивної динаміки нормалізації вмісту еозинофілів, моноцитів та лімфоцитів. Показники даної групи тварин не мали вірогідних відмінностей стосовно тварин із групи інтактного контролю.

На фоні проведеного лікування доксицикліном та глюкозаміну гідрохлоридом відбу-

вся нормалізуючий перерозподіл нейтрофільних лейкоцитів, як і у випадку застосування композиції, відносно контрольних тварин, проте зберігався високий рівень еозинофілії та моноцитозу у випадку застосування доксицикліну.

Показники лейкограми щурів, яких лікували диклофенаком натрію, також відобража-

ють позитивний перерозподіл у кількісному співвідношенні нейтрофілів. Проте високим відносно інтактних тварин був рівень еозинофілів, що свідчить про виникнення явищ гіперреактивності на фоні застосування даного об'єкта.

Таким чином, вищевикладена закономірність ілюструє більш вагомий протизапальний потенціал диклофенаку натрію, що підтверджено нормалізуючим впливом на маркерні показники розвитку запальної реакції і, водночас, ілюструє наявні переваги комбінації (Д+ГА) перед субстанціями доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду.

У ході експерименту показана також позитивна динаміка біохімічних показників на фоні лікування досліджуваними об'єктами (табл. 3). Так, маркерними показниками запальної складової патологічного процесу були С-реактивний білок (СРБ) та сіалові кислоти (СК). Рівень ГП є неспецифічним показником, що відображає як інтенсивність запального процесу, так і деструктивні зміни в ор-

Таблиця 2

Вплив композиції «Доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду» (1:2) та референтних об'єктів на показники лейкоцитарної формули щурів з колаген-індукованим артритом (n=60)

Дослідна група	Нейтрофілі юні, %	Нейтрофілі паличкояд., %	Нейтрофілі сегментояд., %	Еозинофіли, %	Базофіли, %	Моноцити, %	Лімфоцити, %
Вихідні дані							
Інтактний контроль	–	1,20±0,49	21,80±0,73	1,00±0,32	–	3,20±0,20	72,80±1,16
28 доба							
Контрольна патологія	–	7,00±0,55*	17,80±0,73*	1,40±0,51	–	4,20±0,97	69,60±0,68*
Композиція	–	1,40±0,27**	23,40±0,93**	1,20±0,33	–	3,30±0,37	70,70±1,11
Доксицикліну гідрохлорид	–	2,20±0,30**	21,00±1,40**	1,70±0,33	–	4,20±0,39*	70,90±1,60
Глюкозаміну гідрохлорид	–	1,90±0,23**	21,00±0,93**	1,20±0,29	–	3,50±0,43	72,40±1,34
Диклофенак натрію	–	2,30±0,56**	18,60±0,92*	1,80±0,35	–	4,30±0,37*	68,80±2,61

Примітки:

- 1) * – $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин;
 2) ** – $p \leq 0,05$ відносно групи контрольної патології.

Таблиця 3

Динаміка біохімічних показників щурів з колаген-індукованим артритом під впливом композиції «Доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду» (1:2) (n=60)

Дослідна група	C-реактивний білок, мг/л	Сіалові кислоти, ммоль/л	Глікопротеїни, г/л
Вихідні дані			
Інтактний контроль	3,65±0,34	3,35±0,32	2,85±0,15
28 доба			
Контрольна патологія	20,19±0,65*	4,46±0,36*	3,86±0,07*
Композиція	8,02±0,35**/**	3,48±0,28**	3,15±0,21**
Доксицикліну гідрохлорид	8,35±0,48**/**	3,74±0,31	3,25±0,18**
Глюкозаміну гідрохлорид	11,15±0,25**/***	4,20±0,18**/*	3,33±0,10**/**
Диклофенак натрію	8,59±0,65**/**	3,52±0,26**	3,20±0,10**

Примітки:

- 1) * – $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин;
- 2) ** – $p \leq 0,05$ відносно групи контрольної патології;
- 3) * – $p \leq 0,05$ відносно тварин, які отримували композицію.

ганах сполучно-тканинного походження.

Так, у нелікованих щурів з КІА в 5,5 рази підвищувався рівень СРБ, в 1,3 рази – рівень СК та в 1,4 рази – рівень ГП відносно тварин із групи інтактного контролю, що свідчить про активний розвиток імунно-запального патологічного процесу в сполучній тканині тварин, який призводить не тільки до появи запальної реакції, а й до деструкції тканини.

На фоні лікувального застосування композиції відмічалася нормалізація вмісту СРБ, що носила вірогідний характер відносно інтактних тварин, а також вірогідно знижалася в 2,5 рази відносно нелікованих тварин. Під впливом комбінації (Д+ГА) відбувалося зниження вмісту СК в 1,3 рази та ГП – в 1,2 рази. Слід

відмітити, що за ступенем нормалізуючого впливу на рівень СРБ та СК композиція вірогідно перевершувала субстанцію глюкозаміну гідрохлориду.

Доксицикліну гідрохлорид достовірно нормалізував вміст СРБ та глікопротеїнів стосовно контрольних тварин, що підтверджує більш суттєвий вплив даного об'єкту на запальну складову розвитку патології.

Лікувальне застосування глюкозаміну гідрохлориду сприяло зниженню проявів запалення та деструкції у суглобах. Так, показник вмісту СРБ у сироватці крові тварин знижувався до рівня 11,15 мг/л, показник вмісту ГП – до рівня 3,33 мг/л, що вірогідно відрізнявся від показників щурів із групи інтактного контролю та контрольної патології.

На фоні застосування диклофенаку натрію показники сироватки крові тварин знаходилися на рівні показників інтактних тварин за винятком вмісту C-реактивного білка, що підтверджує виражені антифлогістичні властивості даного НПЗП.

Таким чином, за результатами проведених клінічних та біохімічних досліджень доведено, що композиція на основі комбінації доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду чинить виражений сприятливий вплив на показники обміну хрящової та кісткової тканини на тлі розвитку аутоімунного артриту та призводить до гальмування імунозапальних процесів у сполучній тканині тварин. Також варто відзначити більшу виразність лікувального ефекту композиції (Д+ГА) порівняно з обраними референс-об'єктами – субстанцією доксицикліну та глюкозаміну.

ВИСНОВКИ

1. Композиція на основі комбінації доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду чинить позитивний вплив на перебіг колаген-індукованого артриту, що супроводжується нормалізацією імунно-запальних процесів у сполучній тканині тварин.

2. За ступенем фармакологічного впливу на більшість досліджуваних показників композиції (Д+ГА) перевершує референс-об'єкти – субстанцію доксицикліну та глюкозаміну.

3. Композиція (Д+ГА) є перспективним коректором запально-деструктивних захворювань суглобів з аутоімунним компонентом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зупанець І.А., Ткаченко К.М., Отришко І.А., Грінцов Є.Ф. // Укр. журн. клін. та лабораторної медицини. – 2014. – Т. 9, №3. – С. 37-40.
2. Зупанець І.А., Ткаченко Е.М., Сахарова Т.С. // Эксперимент. и клин. фармакол. – 2012. – №12. – С. 49-50.
3. Зупанець І.А., Мисюрева С.В., Прописнова В.В. и др. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования / Под ред. И.А.Зупанца. – 3-е изд., перераб. и доп. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2005. – 200 с.

4. Камышников В.С. Лабораторная диагностика внутренних и хирургических болезней : Учеб. пособие. – Мн: Адукацыя і выхаванне, 2012. – 584 с.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – 2-е изд. – К. : Морион, 2001. – 407 с.
6. Медицинские лабораторные технологии : Руководство по клин. и лаб. диагностике. В 2-х т. / Под ред. А.И.Карпищенко. – 3-е изд. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2012. – Т. 1. – 470 с.; 2013. – Т. 2. – 792 с.
7. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика (видання офіційне) / О.Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко та ін. – К.: Моріон, 2009. – С. 37-68.
8. Остеоартроз: консервативная терапия: Монография / Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. – Х.: Золотые страницы, 2007. – 424 с.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I / Под ред. А.Н.Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
10. Чичасова Н.В. // Лечащий врач. – 2007. – №2. – С. 22-26.
11. Altman R.D. // Expert Rev. Clin. Pharmacol. – 2009. – Vol. 2 (4). – P. 359-371.
12. O'Dell J.R., Elliott J.R., Mallek J.A. // Arthritis & Rheumatism. – 2006. – Vol. 2. – P. 621-627.
13. Remmers E.F., Joe B., Griffiths M.M. et al. // Arthritis & Rheumatism. – 2002. – Vol. 46, №8. – P. 2225-2234.
14. Zhang W., Doherty M., Peat G. et al. // Ann. of the Rheumatic Dis. – 2009. – Vol. 68, №13. – P. 141.

ВПЛИВ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ КОМБІНАЦІЇ ДОКСИЦИКЛІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІТНІ ПОКАЗНИКИ ЩУРІВ З КОЛАГЕН-ІНДУКОВАНИМ АРТРИТОМ

І.А.Зупанець, К.М.Ткаченко, І.А.Отришко, С.К.Шебеко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: доксицикліну гідрохлорид; глюкозаміну гідрохлорид; композиція; диклофенак натрію; колаген-індукований артрит

На моделі колаген-індукованого артриту у щурів досліджені протизапальні властивості композиції на основі комбінації доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду у порівняльному аспекті з її активними монокомпонентами – доксицикліном, глюкозаміну гідрохлоридом. У результаті проведених експериментальних досліджень доведено, що композиція на основі комбінації доксицикліну гідрохлориду та глюкозаміну гідрохлориду виявляє виражений сприятливий вплив на показники обміну хрящової та кісткової тканини на тлі розвитку аутоімунного артриту та призводить до гальмування імунозапальних процесів у сполучній тканині тварин. Відмічена нормалізація функціонального стану суглобів та клініко-біохімічних показників. За ступенем фармакологічного впливу на більшість досліджуваних показників комбінація (Д+ГА) перевершує референс-об'єкти – субстанцію доксицикліну та глюкозаміну гідрохлориду. Композиція (Д+ГА) є перспективним коректором запально-деструктивних захворювань суглобів з аутоімунним компонентом та може бути рекомендована до застосування у складі комплексної терапії пацієнтів із імуно-запальними та запально-деструктивними захворюваннями суглобів.

ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ КОМБИНАЦИИ ДОКСИЦИКЛИНА ГИДРОХЛОРИДА И ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА НА СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРЫС С КОЛЛАГЕН-ИНДУЦИРОВАННЫМ АРТРИТОМ

І.А.Зупанець, Е.М.Ткаченко, І.А.Отришко, С.К.Шебеко

Національний фармацевтичний університет

Ключевые слова: доксициклина гидрохлорид; глюкозамина гидрохлорид; композиция; диклофенак натрия; коллаген-индуцированный артрит

На модели коллаген-индуцированного артрита у крыс исследованы противовоспалительные свойства композиции на основе комбинации доксициклина гидрохлорида и глюкозамина гидрохлорида в сравнительном аспекте с ее активными монокомпонентами – доксициклином, глюкозамина гидрохлоридом. В результате проведенных экспериментальных исследований доказано, что композиция на основе комбинации доксициклина гидрохлорида и глюкозамина гидрохлорида оказывает выраженное благоприятное влияние на показатели обмена хрящевой и костной ткани на фоне развития аутоиммунного артрита и приводит к торможению аутоиммунных процессов в соединительной ткани животных. Отмечена нормализация функционального состояния суставов и клинико-биохимических показателей. По степени фармакологического воздействия на большинство исследуемых показателей комбинация (Д+ГА) превосходит референс-объекты – субстанцию доксициклина и глюкозамина гидрохлорида. Композиция (Д+ГА) является перспективным корректором воспалительно-деструктивных заболеваний суставов с аутоиммунным компонентом и может быть рекомендована к применению в составе комплексной терапии пациентов с иммуно-воспалительными и воспалительно-деструктивными заболеваниями суставов.

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 10.02.2016 р.

УДК 612.084:16-092.9:615.099.092

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ БЕЗПЕКИ ПРЕПАРАТУ «КАПІКОР» ЗА УМОВ ГОСТРОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ

Т.С.Жулай, С.К.Шебеко, О.І.Шевченко*

Національний фармацевтичний університет
Харківська медична академія післядипломної освіти*

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція; мельдоній; γ -бутиробетайн; Капикор; гостра токсичність

A COMPARATIVE STUDY OF SAFETY OF "КАПИКОР" MEDICINE IN THE ACUTE EXPERIMENT

T.S.Zhulay, S.K.Shebeko, O.I.Shevchenko*

National University of Pharmacy, Kharkov Medical Academy of Post-graduate Education*

Key words: endothelial dysfunction; Meldonium; γ -butyrobetaine; Kapikor; acute toxicity

One of the main causes in the pathogenesis of chronic ischemia is endothelial dysfunction. The combined use of precursors and analogues of carnitine (Meldonium and γ -butyrobetaine (GBB)) is an interesting decision in terms of optimization of modern anti-ischemic therapy. The concept presented formed the basis for development of the original regulator of the vascular endothelial function with the trade name "Kapikor" combining the advantages of Meldonium as a metabolic cytoprotector and GBB as an endothelial corrector. The results of the experimental research concerning the comparative study of "Kapikor" acute toxicity are presented in the article. "Kapikor" is similar to the reference drug "Mildronate" by its toxicological characteristics. The results of the preclinical study indicate that "Kapikor" is a practically non-toxic drug and allow referring it to the V-th toxicity class according to the K.K.Sidorov classification. This is the basis for further study of "Kapikor" for the purpose of its introduction into clinical practice as a drug with the metabolic action for treating diseases, in which the endothelial dysfunction occupies a leading position in the pathogenesis.

Основною причиною в структурі загальної смертності населення в світі є серцево-судинні захворювання (ССЗ): ні з якої іншої причини щорічно не вмирає стільки людей, скільки від ССЗ. За даними ВООЗ на їх частку припадає 31% від усіх випадків смерті в світі, що у 2012 р. склало 17,5 млн, а у 2030 р. прогнозовано збільшиться до 25 млн осіб [15].

Згідно зі статистичними даними Україна посідає одну з провідних позицій в Європі за показником передчасної смертності від кардіо-васкулярної патології. У 2014 р. на її частку припало 66% від усіх летальних випадків, при цьому стандартний коефіцієнт смертності склав 961 особу на 100 000 населення [11], що в середньому у 3 рази вище, ніж у більшості країн ЄС [12].

Однією з головних причин в патогенезі розвитку хроніч-

ної ішемії є ендотеліальна дисфункція ендотелію може бути самостійною причиною порушення кровообігу в органі, оскільки нерідко провокує ангіоспазм або тромбоз судин. З іншого боку, порушення регіонарного кровообігу (венозний застій, ішемія) також можуть призводити до дисфункції ендотелію. Найбільш «типovими» проявами даного стану в клінічній практиці є ішемічна хвороба серця і порушення мозкового кровообігу. Однак в літературі доведено тісний взаємозв'язок ендогенних кохлеовестибулярних розладів і дисфункції ендотелію, що в клінічній практиці проявляється тубарними розладами, ексудативними процесами в середньому і внутрішньому вусі і розвитком нейросенсорних порушень слуху.

У сучасній антиішемічній терапії широко відома метаболіч-

на концепція, яка має на увазі нормалізацію окиснювальних процесів (зниження окиснення жирних кислот і посилення окиснення глюкози) і, як наслідок, підвищення ефективності використання кисню. Однак дослідження останніх років довели надзвичайну важливість гемодинамічної концепції, головною метою якої є корекція дисфункції ендотелію судин та компенсація таким чином порушеного кровообігу. В підсумку обидва підходи підсилюють адаптацію тканин до функціонування за умов зниженої доставки кисню і, як наслідок, сприяють збереженню їх структури, цілісності і функціональної активності.

З огляду на багатовекторність патогенезу ішемічних станів останнім часом увагу фахівців привертають препарати політропної дії, що забезпечують цитопротекцію в несприятливих патофізіологічних умовах. Цікавим рішенням у плані оптимізації сучасної антиішемічної терапії шляхом комбінування метаболічної і гемодинаміч-

Т.С.Жулай – 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

ної концепції є поєднане застосування попередників та аналогів карнітину – мельдонію та γ -бутиробетайну (ГББ). Фармакодинамічні переваги спільного застосування даних речовин характеризуються явищем синергетичного феномену у вигляді взаємного потенціювання їх ефектів. Представлена концепція лягла в основу розробки оригінального регулятора функції судинного ендотелію з бінарним механізмом дії препарату «Капікор», який об'єднав у собі переваги метаболічного цитопротектора мельдонію та ендотеліального коректора ГББ.

Усе вищевикладене обумовило доцільність проведення ряду експериментальних досліджень з поглибленого порівняльного вивчення токсичності та специфічної активності препарату «Капікор» для уточнення механізмів його метаболічної дії.

Матеріали та методи

Порівняльне експериментальне дослідження токсикологічних властивостей Капікору при одноразовому введенні було проведено в рамках науково-дослідної роботи «Доклінічне вивчення фармакологічних властивостей препарату «Капікор» на безпородних щурах обох статей». Всі дослідження проводилися відповідно до директиви Ради ЄС 86/609 ЕЕС від 24 листопада 1986 року про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [6, 7, 9, 11, 13, 14].

Основним зразком даного дослідження став препарат «Капікор» [2] виробництва АТ «Олайнфарм» (Латвія). Препарат випускається у капсулах і має такий склад (на 1 капсулу):

- мельдонію дигідрат 180 мг;
- гамма-бутиробетайну дигідрат 60 мг.

У якості референтного зразка був використаний препарат

«Мілдронат» 500 мг [3] виробництва АТ «Гриндекс» (Латвія) як оригінальний препарат мельдонію.

Вивчення гострої токсичності Капікору в порівнянні з Мілдронатом було проведено за методом найменших квадратів для пробіт-аналізу кривих летальності по В.Б.Прозоровському [8]. В експерименті були використані 60 білих нелінійних щурів обох статей масою 150-180 г, яких розподіляли на 10 піддослідних груп (1-10) по 6 тварин у кожній групі. Тваринам 1-5 груп вводили Капікор, тваринам 6-10 груп вводили Мілдронат одноразово внутрішньошлунково у дозах 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 мг/кг відповідно для кожної групи. Клас токсичності Капікору і Мілдронату визначали згідно із загальноприйнятою класифікацією К.К.Сидорова [10].

Спостереження за тваринами проводилися протягом двох тижнів після одноразового введення тестового і референтного зразків. Протягом всього дослідження проводили лабораторне спостереження за виживанням піддослідних тварин, споживанням їжі і води, а також за проявами симптомів інтоксикації (у разі їх виникнення): за загальним станом, змінами положення тіла, станом шкіри, кольором слизових оболонок, температурою тіла і окремими симптомами (такими як міоз, сльозотеча, діарея, зміни кольору сечі і фекалій, сонливість, судоми і т. п.) [4].

Усіх тварин у разі загибелі, а також після закінчення дослідження піддавали розтину і проводили макроскопічний аналіз органів черевної порожнини з метою встановлення того, що летальність трапилась не внаслідок маніпуляційних помилок, а також для визначення можливої причини загибелі. Крім того, проводили зважування внутрішніх органів (головного мозку, серця, нирок, печінки, селезінки) і визначали їх масові коефіцієнти.

Для розрахунку середньої летальної дози (LD_{50}) через 14 днів визначали відсоток летальності в кожній групі і за допомогою таблиць, а також розрахунків відповідно до методу пробіт-аналізу кривих летальності по В.Б.Прозоровському, визначали значення LD_{50} [8].

Результати та їх обговорення

У ході дослідження гострої токсичності Капікору за умов одноразового в/ш введення у щурів було зафіксовано наступну картину інтоксикації: при введенні препарату в дозах 1000, 2000, 3000 мг/кг видимих ознак токсичного впливу даного препарату на функціональний стан тварин зареєстровано не було. Щури спокійно переносили введення досліджуваного препарату, при цьому їх зовнішній вигляд, загальний стан і поведінка залишалися без змін. Подальші спостереження не виявили в їх загальному стані і поведінці відхилень від норми.

При введенні Капікору в дозах 4000 і 5000 мг/кг в перші години спостережень у щурів відзначалася деяка слабкість, млявість, зниження рухової активності, зниження апетиту. Деякі щури перебували в малорухливому стані, реакція на зовнішні подразники була знижена, дихання прискорене. Протягом наступних 3-5 годин загальний стан і поведінка тварин поверталися до фізіологічної норми, а усі прояви інтоксикації зникали. На наступний день тварини вільно переміщалися по клітці, приймали воду і їжу, при цьому їх загальний функціональний стан повністю відповідав фізіологічній нормі.

Протягом дослідження не було зареєстровано жодного випадку летальності тварин в експериментальних групах (табл. 1).

Аналогічна картина спостерігалася при дослідженні токсикологічних властивостей Мілдронату за умов одноразового в/ш

Таблиця 1

Показники летальності щурів при вивченні гострої токсичності Капікору і Мілдронату при внутрішньошлунковому введенні (n=60)

Група, №	Доза, мг/кг	Кількість щурів у групі	Кількість загиблих щурів				
			1 доба	4 доба	7 доба	10 доба	14 доба
Капікор							
1	1000	6	0	0	0	0	0
2	2000	6	0	0	0	0	0
3	3000	6	0	0	0	0	0
4	4000	6	0	0	0	0	0
5	5000	6	0	0	0	0	0
Мілдронат							
6	1000	6	0	0	0	0	0
7	2000	6	0	0	0	0	0
8	3000	6	0	0	0	0	0
9	4000	6	0	0	0	0	0
10	5000	6	0	0	0	0	0

введення. Як і в попередньому випадку, деякі ознаки інтоксикації спостерігалися тільки при застосуванні препарату в високих дозах – 4000 та 5000 мг/кг протягом перших трьох годин спостереження. Надалі дані прояви зникали, і за результатами спостережень тварини набували звичайного фізіологічного стану, який знаходився в межах норми. Також як і при дослідженні гострої токсичності Капікору випадків летальності внаслідок одноразового застосування Мілдронату зафіксовано не було (табл. 1).

Протягом дослідження цих зразків також проводилося спостереження за динамікою маси тіла щурів. Було визначено збільшення маси тіла в середньому на 8,0% за інтервал часу 14 діб, але це не носило достовірного характеру в порівнянні з вихідними даними. Таким чином, негативного впливу на приріст маси тіла тварин на даному етапі досліджень не спостерігалось.

При вивченні токсикологічних характеристик Капікору після евтаназії щурів на 14 день експерименту було проведено патоморфологічне дослідження органів черевної порожнини та головного мозку. В ході макроскопічного вивчення внутрішніх органів всі тварини були ретельно обстежені на предмет наявності видимих патологічних ознак. При аналізі істотних відхилень від норми не спостерігалось. Видимі слизові оболонки блискучі, рожеві, рівні без відхилень від норми, лімфатичні вузли не збільшені, розташування органів звичайне, спайок виявлено не було. Всі макроскопічно обстежені органи (мозок, серце, нирки, печінка, селезінка) мали звичайні розміри, колір і щільність тканин. При розрахунку та аналізі показників масових коефіцієнтів внутрішніх органів тварин ймовірної динаміки змін не спостерігалось – всі показники знаходилися в межах фізіологічної норми (табл. 2).

Аналогічна картина спостерігалась при макроскопічному вивченні органів черевної порожнини тварин після одноразового введення Мілдронату. Всі показники масових коефіцієн-

тів внутрішніх органів також знаходилися в межах фізіологічної норми (табл. 2).

Відсутність летальності лабораторних тварин при в/ш введенні тестового і референтно-

Таблиця 2

Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів при вивченні гострої токсичності Капікору і Мілдронату при внутрішньошлунковому введенні (n=60)

Масовий коефіцієнт, %	Доза, мг/кг				
	1000	2000	3000	4000	5000
	Група, №				
	Капікор				
	1	2	3	4	5
Головний мозок	1,04±0,03	0,99±0,02	1,03±0,04	1,07±0,05	1,04±0,03
Серце	0,44±0,01	0,41±0,01	0,44±0,02	0,42±0,01	0,46±0,02
Нирка (права)	0,30±0,01	0,32±0,01	0,33±0,02	0,32±0,01	0,33±0,02
Селезінка	0,41±0,01	0,38±0,03	0,40±0,01	0,39±0,03	0,42±0,02
Печінка	3,44±0,09	3,48±0,08	3,42±0,09	3,43±0,07	3,47±0,09
	Мілдронат				
	6	7	8	9	10
Головний мозок	1,00±0,04	1,03±0,03	0,98±0,05	1,03±0,03	0,97±0,03
Серце	0,40±0,01	0,43±0,02	0,41±0,01	0,44±0,01	0,42±0,03
Нирка (права)	0,32±0,01	0,29±0,02	0,31±0,02	0,33±0,01	0,32±0,01
Селезінка	0,38±0,01	0,41±0,02	0,39±0,01	0,40±0,03	0,39±0,02
Печінка	3,45±0,09	3,40±0,07	3,46±0,08	3,45±0,10	3,43±0,09

го зразків не дозволяє розрахувати показники їх середніх летальних доз методом пробіт-аналізу і змушує вважати, що значення LD_{50} для кожного з досліджених зразків перевищує максимальну дозу, яку використовували в експерименті, тобто при в/ш введенні у щурів LD_{50} Капікору і Мілдронату більше 5000 мг/кг [1, 10]. Дане значення LD_{50} дозволяє віднести обидва вивчених зразки при дослідженню шляху введення за загальноприйнятою класифікацією К.К. Сидорова до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини [10].

ВИСНОВКИ

Таким чином, за результатами проведених досліджень з

порівняльного вивчення гострої токсичності можна зробити наступні висновки:

1. Капікор за умов в/ш одноразового введення у щурів в інтервалі доз 1000-5000 мг/кг не чинить токсичного впливу на загальний стан і поведінку тварин, а також не викликає їх загибелі.

2. При даному шляху введення показник LD_{50} Капікору перевищує 5000 мг/кг.

3. За токсикологічними характеристиками Капікор ідентичний до референтного препарату Мілдронату, а саме – практично не чинить негативного впливу на загальний стан, поведінку, вживання їжі та масу тіла тварин; не впливає на аб-

солютну і відносну масу внутрішніх органів; не викликає видимих змін внутрішніх органів щурів; не викликає загибелі тварин.

4. Капікор є засобом практично нетоксичним і дозволяє віднести його за класифікацією К.К.Сидорова до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини.

5. Усе вищевикладене може служити підставою для обґрунтування доцільності подальшого вивчення препарату «Капікор» з метою впровадження в клінічну практику як засобу метаболічної дії для лікування захворювань, в патогенезі яких провідне місце посідає ендотеліальна дисфункція.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. А.В.Стефанова. – К.: Авиценна, 2002. – 528 с.
2. Інструкція для медичного застосування препарату «Капікор» [Електронний ресурс]. – Наказ МОЗ України №210 від 15.03.2013 р. – Режим доступу : <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=30553>.
3. Інструкція для медичного застосування препарату «Мілдронат» [Електронний ресурс]. – Наказ МОЗ України №1095 від 13.12.2010 р. – Режим доступу : <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=26765>.
4. Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг І.М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. О.В.Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – С. 74-85.
5. Наказ МОЗ України №944 від 14.12.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів».
6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика (видання офіційне) / О.Стефанов, Т.Бухтіарова, В.Коваленко та ін. – К.: Моріон, 2009. – С. 37-68.
7. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2014. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів (ICH M3(R2)) / О.Нагорна, Т.Бухтіарова, Т.Талаєва та ін. – К.: МОЗ України, 2014. – 45 с.
8. Прозоровский В.Б. Практическое пособие по ускоренному определению средних эффективных доз и концентрации биологически активных веществ. – Санкт-Петербург, 1992. – 42 с.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
10. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 47-57.
11. European Detailed Mortality Database [Electronic Resource]. – WHO, Regional Office for Europe, 2015. – Mode of access : <http://data.euro.who.int/dmdb>.
12. Eurostat regional yearbook 2012. – Luxembourg : Office of the European Union, 2012. – 213 p.
13. Good Laboratory Practice / OECD principles and guidance for compliance monitoring – OECD, 2005.
14. Guide for the care and use of laboratory animals. – 8-th ed. – Washington : The National Academies Press, 2011. – 246 p.
15. World Health Statistics 2012. – Geneva : WHO, 2012. – 176 p.

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ БЕЗПЕКИ ПРЕПАРАТУ «КАПІКОР» ЗА УМОВ ГОСТРОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ**Т.С.Жулай, С.К.Шебеко, О.І.Шевченко*****Національний фармацевтичний університет, Харківська медична академія післядипломної освіти****Ключові слова: ендотеліальна дисфункція; мельдоній; γ-бутиробетаїн; Капікор; гостра токсичність*

Однією з головних причин у патогенезі розвитку хронічної ішемії є ендотеліальна дисфункція. Цікавим рішенням у плані оптимізації сучасної антиішемічної терапії є поєднане застосування попередників та аналогів карнітину – мельдонію та γ-бутиробетаїну (ГББ). Представлена концепція лягла в основу розробки оригінального регулятора функції судинного ендотелію – препарату «Капікор», який об'єднав у собі переваги метаболічного цитопротектора мельдонію та ендотеліального коректора ГББ. Наведені результати проведених експериментальних досліджень з порівняльного вивчення гострої токсичності Капікору. За токсикологічними характеристиками Капікор ідентичний референтному препарату «Мілдронат». Результати доклінічних досліджень свідчать про те, що Капікор є засобом практично нетоксичним і дозволяють віднести його за класифікацією К.К.Сидорова до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини. Це служить підставою для обґрунтування доцільності подальшого вивчення препарату «Капікор» з метою впровадження в клінічну практику як засобу метаболічної дії для лікування захворювань, у патогенезі яких провідне місце посідає ендотеліальна дисфункція.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА «КАПИКОР» В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ЭКСПЕРИМЕНТА**Т.С.Жулай, С.К.Шебеко, О.И.Шевченко*****Национальный фармацевтический университет, Харьковская медицинская академия последипломного образования****Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция; мельдоний; γ-бутиробетаин; Капикор; острая токсичность*

Одной из главных причин в патогенезе развития хронической ишемии является эндотелиальная дисфункция. Интересным решением в плане оптимизации современной антиишемической терапии является сочетанное применение предшественников и аналогов карнитина – мельдония и γ-бутиробетаина (ГББ). Представленная концепция легла в основу разработки оригинального регулятора функции сосудистого эндотелия – препарата «Капикор», который объединил в себе преимущества метаболического цитопротектора мельдония и эндотелиального корректора ГББ. Представлены результаты проведенных экспериментальных исследований по сравнительному изучению острой токсичности Капикора. По токсикологическим характеристикам Капикор идентичен референтному препарату «Милдронат». Результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что Капикор является средством практически нетоксичным и позволяют отнести его по классификации К.К.Сидорова к V классу токсичности – практически нетоксичные вещества. Это служит основанием для дальнейшего изучения препарата «Капикор» с целью внедрения в клиническую практику как средства метаболического действия для лечения заболеваний, в патогенезе которых ведущее место занимает эндотелиальная дисфункция.

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 12.02.2016 р.

УДК [615.276:547.814.5:611.127]:57.084.1

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «ДИКЛОКОР» НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА ЩУРІВ ЗА УМОВ ФУРАЗОЛІДОН-ІЗАДРИНОВОГО УРАЖЕННЯ

С.К.Шебеко, О.С.Рускін

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: міокард; фуразолідон-ізадринове ураження; біохімічні показники; електрофізіологічні параметри; антиальтеративні властивості; препарат «Диклокор»

THE EXPERIMENTAL STUDY OF THE MYOCARDIUM FUNCTIONAL STATE IN RATS UNDER THE EFFECT OF DICLOCOR IN CONDITIONS OF FURASOLIDONE-ISADRINE DAMAGE

S.K.Shebeko, O.S.Ruskin

National University of Pharmacy

Key words: myocardium; furasolidone-isadrine lesion; biochemical indicators; electrophysiological parameters; anti-alterative properties; Diclocor drug

The results of studying the effect of Diclocor on the indicators of the myocardial functional state in rats under the conditions of a furasolidone-isadrine lesion are presented. On the background of the therapeutic use of Diclocor drug the normalization of both general functional indicators – electrophysiological parameters of the myocardium, and some blood biochemical indicators of the experimental rats – the levels of AST, LDH, TBA-reactants, DC was observed. The data obtained indicate the expressed anti-inflammatory action of the drug studied compared to the reference objects; its mechanism is caused by the membrane stabilizing and antioxidant types of activity in relation to the affected cardiomyocytes. The research results allow considering the prospects for further experimental study of the cytoprotective potential of the original drug Diclocor on different models of inflammatory and dystrophic lesions of the myocardium.

Частота виникнення серцево-судинних ускладнень серед пацієнтів з аутоімунними ураженнями, зокрема ревматоїдним артритом, зумовлена єдиними імунопатологічними механізмами запально-дегенеративного ураження, що являє собою складний системний патологічний процес, зумовлений на першому етапі деструктивним впливом прозапальних цитокінів [1, 10]. У зв'язку з наявною поширеністю серцево-судинних уражень серед хворих на ревматоїдний артрит (РА) [2, 11], з одного боку, і неможливістю через ряд обмежень [4] широкого застосування вже існуючих протизапальних засобів, з іншого, цілком доцільно приділити належну увагу пошуку сучасних протизапальних засобів з кардіопротекторними властивостями [1, 2, 7].

Оригінальний препарат «Диклокор» (капсули) виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» являє собою комбінований протизапальний засіб на основі композиції класичного НПЗП, інгібітора циклооксигенази диклофенаку натрію (38,20% сумарного об'єму діючих речовин) і відомого своїми цитопротекторними властивостями інгібітора ліпооксигенази флавоноїду кверцетину (61,80% сумарного об'єму діючих речовин) [9, 12]. Враховуючи той факт, що на початковій стадії патологічного ураження серцево-судинної системи у хворих на РА переважають альтеративні процеси, що викликають метаболічні та функціональні порушення, певний інтерес становить експериментальне вивчення впливу препарату Диклокор на показники функціонального стану міокарда щу-

рів за умов альтеративного ураження [2, 13].

Метою даного експериментального дослідження стала оцінка впливу препарату «Диклокор» на показники функціонального стану міокарда щурів за умов альтеративного ураження.

Матеріали та методи

Експериментальне дослідження впливу препарату Диклокор на показники функціонального стану міокарда щурів у порівнянні з референтними об'єктами проведено на моделі фуразолідон-ізадринового міокардиту (ФІМ) [3]. Моделювання патології проводили на 50 білих нелінійних щурах обох статей масою 180-200 г, розподілені на 5 груп: І – інтактні тварини; КР – неліковані тварини із ФІМ (контрольна патологія); ДК – тварини із ФІМ під впливом препарату «Диклокор» в дозі 17,8 мг/кг (ЕД₅₀ за протизапальною активністю [5]); ДН – тварини із ФІМ під впливом ре-

ференс-препарату Диклофенак натрію в дозі 6,8 мг/кг (відповідає Диклокору за вмістом диклофенаку натрію); Кв – тварини із ФІМ під впливом референс-препарату Кверцетин у дозі 11,0 мг/кг (відповідає Диклокору за вмістом кверцетину). 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, стабілізованих ТВІН-80, 1 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 експерименту проводили реєстрацію показників електрокардіографічного (ЕКГ) обстеження. Для запису ЕКГ після попереднього введення 1% розчину 5-етил-5-ізоамілбарбітурату натрію щурів у стані сну фіксували за допомогою станка в положенні на животі і з'єднували з кардіографом шляхом підшкірного введення голчастих електродів. Показники ЕКГ реєстрували в стандартних відведеннях при швидкості руху стрічки самописця 50 мм/с і чутливості каналів 10 мм/мВ з використанням електрокардіографа ЕК1Т-03М2. Також на 5-ту добу експерименту оцінювали активність деяких маркерних ферментів альтеративного ураження кардіоміоцитів: аспартатамінотрансферази (АсАТ) і лактатдегідрогенази (ЛДГ), проводили визначення вмісту в крові щурів ТБК-чутливих речовин (ТБКЧР) та дієнових кон'югатів (ДК).

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 (Манн-

Whitney U Test) за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0, StatPlus 2009 та MS Excel 2007 [6] і представляли у вигляді порівняльних таблиць із результатами різних груп.

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів ЕКГ-обстежень щурів групи КП свідчить про розвиток ішемічного міокардиту. У щурів даної групи фіксували вірогідне збільшення зубця S і формування глибокого негативного зубця типу QS відносно групи інтактного контролю, що характерно саме для вираженого ішемічного ураження міокарда. Синусова аритмія проявлялась зростанням показника частоти серцевих скорочень (ЧСС) з 428 до 555 уд/хв і відповідним зменшенням інтервалів PQ (передсердна провідність) і QT (збудження шлуночків у момент систоли). Зменшення амплітуди зубців P, T і R і зміщення сегменту ST відносно ізолінії також свідчили на користь ішемічного міокардиту. Зміни комплексу QRS, характерні для осередкових ушкоджень міокарда, зустрічалися в 4-х випадках з 10-ти щурів групи КП. Характер змін зубця T відповідав очікуваному рівню дифузних порушень метаболізму в умовах фуразолідон-ізадринного ураження (табл. 1). Разом з цим, результати біохімічного дослідження сироватки крові щурів групи КП підтверджували наявність альтеративного ураження міокарда і активацію процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) через очікуване підвищення рівнів АсАТ і ЛДГ в 1,7 і 2,1 рази відповідно та зростання показників ТБКЧР і ДК в 1,8 рази відносно групи інтактних тварин (табл. 2).

На тлі застосування препарату «Диклокор» спостерігали зменшення проявів альтеративного ураження та відновлення функціонального стану міокарда щурів з ФІМ. Наявною була чітка

лінія вірогідних відмінностей відносно щурів групи КП. Так, результати ЕКГ-обстежень даної групи щурів відображали тенденцію до нормалізації як тривалості інтервалів RR, PQ, QT, комплексу QRS, так і рівня вольтажу зубців P, T, R (табл. 1). Зменшення рівня відхилення сегмента ST відносно ізолінії (табл. 1) і стабілізація ЧСС на рівні 472 уд/хв також демонстрували зниження негативного впливу фуразолідон-ізадринного ураження на функціональний стан міокарда щурів під впливом препарату «Диклокор». Результати біохімічного дослідження сироватки крові щурів групи ДК відображали вірогідне зниження рівня ферментемії та нормалізацію процесів ПОЛ (рівень ТБКЧР та ДК знизився в 1,3 рази) відносно групи щурів з контрольною патологією (табл. 2).

На тлі застосування референтного об'єкту Диклофенаку натрію спостерігали незначний нормалізуючий вплив на показники функціонального стану міокарда щурів з ФІМ. Так, результати ЕКГ-обстежень даної групи щурів відображали незначну стабілізацію досліджуваних параметрів (табл. 1). Зміни комплексу QRS, характерні для вогнищевих ушкоджень міокарда, зустрічалися в 2-х випадках з 10-ти щурів групи ДН. Результати біохімічного дослідження сироватки крові щурів групи ДН також свідчили на користь незначної тенденції до нормалізації відповідних показників. Слід зауважити, що стабілізація вмісту АсАТ та ДК в сироватці щурів групи ДН мала вірогідний характер відносно групи щурів з контрольною патологією.

Подальший аналіз отриманих даних виявив цитопротекторний вектор дії референтного об'єкту Кверцетин за умов ФІМ (табл. 1, 2). На тлі застосування Кверцетину спостерігали зменшення проявів тахікардії та вираженої ішемії міо-

Вплив препарату Диклокор та референтних об'єктів на показники функціонального стану міокарда щурів з фуразолідон-ізадриним міокардитом (n=50)

Дослідна група	Тривалість інтервалу RR, с	Тривалість інтервалу PQ, с	Тривалість інтервалу QT, с	Тривалість комплексу QRS, с	Вольтаж зубця Р, mV	Вольтаж зубця Т, mV	Вольтаж зубця R, mV	Зміщення ST від ізолінії, мм
Інтактні щури, І	0,140 ±0,006	0,046 ±0,002	0,077 ±0,003	0,024 ±0,001	0,087 ±0,003	0,158 ±0,006	0,430 ±0,017	0,20 ±0,08
Контрольна патологія, КП	0,108 ±0,004*	0,036 ±0,001*	0,056 ±0,002*	0,018 ±0,001*	0,061 ±0,002*	0,084 ±0,003*	0,320 ±0,013*	1,90 ±0,12*
Кверцетин, Кв	0,124 ±0,005**	0,039 ±0,002**	0,062 ±0,002*	0,022 ±0,001**/*	0,076 ±0,003**/**	0,101 ±0,004**/**	0,384 ±0,015**/*	0,85 ±0,08**/*
Диклофенак, ДН	0,112 ±0,004*	0,040 ±0,002*	0,064 ±0,003**/**	0,019 ±0,001*	0,069 ±0,003*	0,097 ±0,004**/**	0,339 ±0,014*	1,40 ±0,12**
Диклокор, ДК	0,127 ±0,005**/*	0,042 ±0,002**	0,066 ±0,003**/**	0,023 ±0,001**/*	0,084 ±0,003**/*	0,109 ±0,004**/**	0,390 ±0,016**/*	0,65 ±0,17**/*

Примітки:

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

Деякі біохімічні показники крові щурів з фуразолідон-ізадриним міокардитом під впливом препарату Диклокор та референтних об'єктів (n=50)

Дослідна група	АсАТ, ммоль/год*л	ЛДГ крові, ммоль/год*л	ТБК-реактанти, мкмоль/л	ДК, мкмоль/л
Інтактні щури, І	0,75±0,02	5,53±0,27	2,84±0,08	56,55±1,46
Контрольна патологія, КП	1,24±0,03*	11,37±0,56*	5,13±0,14*	103,40±2,67*
Кверцетин, Кв	0,93±0,02**/**/*	8,19±0,40**/**/*	4,14±0,11**/**/*	75,40±1,95**/**/*
Диклофенак, ДН	1,12±0,03**/**	10,07±0,50*	4,96±0,13*	95,70±2,48**/**
Диклокор, ДК	0,88±0,02**/**/*	7,32±0,36**/**/*	3,94±0,11**/**/*	77,60±2,01**/**/*

Примітки:

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

карда відносно групи щурів з контрольною патологією: нормалізація тривалості інтервалів RR, PQ, QT, комплексу QRS; зменшення рівня відхилення сегмента ST відносно ізолінії (табл. 1). Результати біохімічного дослідження сироватки крові щурів групи Кв відображали вірогідне зниження рівня ферментемії та нормалізацію процесів ПОЛ відносно групи щурів з контрольною патологією (табл. 2).

Результати порівняльного аналізу впливу досліджуваного препарату та референтних об'єктів на показники функціонального стану міокарда щурів з ФІМ демонструють переваги Диклокору. У реалізації його цитопротекторної активності за умов ФІМ значна роль належить

Кверцетину, а саме антиальтеративній, антиоксидантній та мембраностабілізуючій активності даної речовини. Наявність Кверцетину зумовлює здатність досліджуваного препарату нормалізувати електрофізіологічні показники функціонального стану міокарда тварин з ФІМ. Вміст Диклофенаку натрію у складі Диклокору сприяє суттєвому підвищенню виразності та швидкості реалізації протизапального потенціалу досліджуваного препарату, при цьому його кардіотоксична дія нівелюється завдяки вмісту флавоноїду у складі фармацевтичної композиції.

ВИСНОВКИ

За здатністю до функціонального відновлення ураженого міокарда і рівнем нормалізації біо-

хімічних показників крові щурів з ФІМ досліджувані об'єкти слід розмістити наступним чином: Диклокор → Кверцетин → Диклофенак натрію. Цитопротекторна активність препарату Диклокор за умов ФІМ зумовлена потенціюванням виражених протизапальних властивостей диклофенаку натрію антиальтеративними, антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями кверцетину.

Отримані результати дозволяють розглядати можливість подальшого експериментального вивчення цитопротекторного потенціалу оригінального препарату Диклокор на різноманітних моделях запально-дегенеративних уражень міокарда.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобров В.О., Кулішов С.К. Адаптаційні ішемічні та реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії. – Полтава: Дивосвіт, 2004. – 240 с.
2. Дзизинский А.А., Храмова Н.А. Кардиоваскулярная патология при ревматоидном артрите: Монография. – Иркутск: РИО ГИУВа, 2010. – 150 с.
3. Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. А.В. Стефанова. – К.: Авиценна, 2002. – 528 с.
4. Зайченко Г.В. // Медична газета «Здоров'я України». – Квітень 2014 р. – №7 (332). – С. 30-31.
5. Попов О.С., Шебеко С.К., Шевченко О.І., Шаламай А.С. // Клінічна фармація. – 2015. – Т. 19, №4. – С. 35-39.
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. Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: Comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis, *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. Gusdinar T., Herowati R., Kartasasmita R.E., Adnyana I.K. // *J. of Pharmacol. and Toxicol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 182-188.
10. Meek I.L., Picavet H.S., Vonkeman H.E. et al. Increased cardiovascular risk factors in different rheumatic diseases with the general population // *Oxford (United Kingdom)*. – *P. Rheumatology*. – 2012. – Vol. 52 (1). – P. 210-216.
11. *World Health Statistics 2012*. – WHO, 2012. – 176 p. – http://www.who.int/healthinfo/EN_WHS2012_Full.pdf.
12. Zupanets I.A., Shebeko S.K., Popov O.S. // *Intern. J. of Pharmacy and Pharmac. Sci.* – 2015. – Vol. 7 (9). – P. 101-104.
13. Zupanets I.A., Shebeko S.K., Popov O.S., Shalamay A.S. // *Inflammopharmacol.* – 2016. – P. 1-5. – DOI: 10.1007/s10787-015-0258-8.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «ДИКЛОКОР» НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА ЩУРІВ ЗА УМОВ ФУРАЗОЛІДОН-ІЗАДРИНОВОГО УРАЖЕННЯ**С.К.Шебеко, О.С.Рускін****Національний фармацевтичний університет**

Ключові слова: міокард; фуразолідон-ізадринове ураження; біохімічні показники; електрофізіологічні параметри; антиальтеративні властивості; препарат «Диклокор»

Представлені результати дослідження впливу препарату «Диклокор» на показники функціонального стану міокарда щурів за умов фуразолідон-ізадринового ураження. На тлі лікувального застосування препарату «Диклокор» спостерігали нормалізацію як загальних функціональних показників – електрофізіологічних параметрів міокарда, так і деяких біохімічних показників крові експериментальних щурів – рівень АсАТ, ЛДГ, ТБК-реактивів, ДК. Отримані дані свідчать про виражену протизапальну дію досліджуваного препарату в порівнянні з референтними об'єктами, механізм якої обумовлюється мембраностабілізуючими і антиоксидантними видами активності щодо уражених кардіоміоцитів. Отримані результати дозволяють розглядати можливість подальшого експериментального вивчення цитопротекторного потенціалу оригінального препарату «Диклокор» на різноманітних моделях запально-дистрофічних уражень міокарда.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «ДИКЛОКОР» НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА КРЫС В УСЛОВИЯХ ФУРАЗОЛИДОН-ИЗАДРИНОВОГО ПОРАЖЕНИЯ**С.К.Шебеко, А.С.Рускин****Национальный фармацевтический университет**

Ключевые слова: миокард; фуразолідон-ізадриновое поражение; биохимические показатели; электрофизиологические параметры; антиальтеративные свойства; препарат «Диклокор»

Представлены результаты оценки влияния препарата «Диклокор» на показатели функционального состояния миокарда крыс в условиях фуразолідон-ізадринового поражения. На фоне лечебного применения препарата «Диклокор» наблюдали нормализацию как общих функциональных показателей – электрофизиологических параметров миокарда, так и некоторых биохимических показателей крови экспериментальных крыс – уровень АсАТ, ЛДГ, ТБК-реактивов, ДК. Полученные данные свидетельствуют о выраженном противовоспалительном действии исследуемого препарата по сравнению с референтными объектами, механизм которого обусловлен мембраностабилизирующими и антиоксидантными видами активности в отношении пораженных кардиомиоцитов. Полученные результаты позволяют рассматривать возможность дальнейшего экспериментального изучения цитопротекторного потенциала оригинального препарата «Диклокор» на различных моделях воспалительно-дистрофических поражений миокарда.

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 16.02.2016 р.

УДК 547.461.3:615.015.11

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МАЛДІАНУ ЗА УМОВ ПАТОЛОГІЙ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Н.Г.Вахніна

Коледж Національного фармацевтичного університету

Ключові слова: похідні малонової кислоти; протизапальна дія; малдіан; карагеніновий набряк; формаліновий набряк; декстрановий набряк; гістаміновий набряк

THE STUDY OF THE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF MALDIAN IN PATHOLOGICAL CONDITIONS OF DIFFERENT GENESIS

N.G.Vakhnina

Pharmacy College of the National University of Pharmacy

Key words: malonic acid derivatives; anti-inflammatory action; maldian; carrageenan edema; formalin edema; dextrin edema; histamine edema

The anti-inflammatory activity of a new compound – di-(2,4-dimethyl) anilide malonate, the code name – “Maldian”, has been studied in the article. The study of the anti-inflammatory action of Maldian and research aimed at the selection of its effective dose were carried out on models of carrageenan foot edema, formalin foot edema, dextran foot edema and histamine foot edema in rats. It has been found that Maldian exhibits the maximum anti-exudative action in the dose of 7.3 mg/kg. The anti-inflammatory activity of Maldian does not depend on the pathology genesis (phlogogenic agents: carrageenan, formalin, dextran, histamine) or is not inferior to the efficacy of the reference drug Diclofenac sodium in the dose of 8 mg/kg. Maldian (di-(2,4-dimethyl) anilide malonate) is a promising compound for further pharmacological study and introduction into medical practice as a new modern drug with the anti-inflammatory action.

Переважає більшість захворювань сучасної людини має у своєму патогенезі реакцію запалення, яка є типовим патологічним процесом та супроводжується комплексом структурних, функціональних і метаболічних порушень як на рівні органу, так і на рівні клітини, а також часто ускладнюється або супроводжується болісним синдромом [5].

Відомим ефективним засобом у фармакотерапії гострого та хронічного запалення є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які на сьогоднішній день приймають мільйони пацієнтів. За даними ВООЗ кількість пацієнтів, які отримують терапію НПЗП, складає близько 30 млн осіб, серед них 40% – особи похилого віку, і цей показник постійно збільшується [2, 7].

Фармакологічний профіль сучасних НПЗП поєднує анальгетичну, протизапальну, жарознижувачу дію, що і зумовлює широке застосування цього класу препаратів [8]. Відомо, що

призначення НПЗП сприяє також поліпшенню якості життя та виживаності пацієнтів, але також необхідно відзначити, що існуючі НПЗП мають суттєві недоліки, а саме індукують розвиток гастропатій, порушення роботи печінки, нирок та ін. [9].

Розробка та впровадження в медичну практику принципів нових НПЗП, які поряд із високою фармакологічною активністю не індукують розвиток небажаних реакцій, є актуальним питанням сучасної фармації [6].

Перспективною сполукою у цьому аспекті можна вважати ди-(2,4-диметил) анілід малонової кислоти, синтезований вченими НФаУ під керівництвом проф. Безуглого П.О.

Метою даної роботи було вивчення протизапальної дії ди-(2,4-диметил) аніліду малонової кислоти, у подальшому «малдіан», та проведення пошукових досліджень з вибору ефективної дози за умов запалення різного генезу.

Матеріали та методи

Дослідження протизапальної дії малдіану проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 180-220 г. Були сформовані групи по 8 тварин у кожній. Тварини утримувались у стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ відповідно до правил GLP. При роботі виконували вимоги Директиви Ради ЄС із питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. Досліди здійснювали згідно з «Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин» (Страсбург, 18.03.86) [4].

Протизапальну дію досліджували за умов відтворення запальної реакції різного генезу на експериментальних моделях, рекомендованих ДЕЦ України для доклінічних досліджень, а саме на моделях карагенінового, формалінового, декстранового та гістамінового набряків стопи у щурів [1].

Гострий карагеніновий набряк викликали субплантарним введенням 0,1 мл 1% розчину

карагеніну [1]. Для уточнення механізму антиексудативної дії малдіану моделювали формаліновий набряк веденням у стопу 0,1 мл 3% розчину формаліну [1], декстранове запалення – введенням 0,1 мл 6% розчину декстрану та гістаміновий набряк – введенням 0,1 мл 0,1% розчину гістаміну [1].

Досліджувану сполуку вводили експериментальним тваринам внутрішньошлунково у дозах 3,6 мг/кг, 7,3 мг/кг, 14,6 мг/кг, остання доза відповідає 1/20 ЛД₅₀. У якості препарату порівняння був обраний відомий НПЗП диклофенак натрію (таблетки виробництва «Novartis Pharma») у дозі 8 мг/кг, яка рекомендована для експериментальних досліджень на щурі.

Отримані експериментальні дані обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента [3].

Результати та їх обговорення

Карагенін – індуковане запалення, яке характеризується багатоступеневим механізмом патогенезу. У перші 30-90 хв карагенінового набряку у патогенезі беруть участь переважно гістамін та серотонін. У інтервалі 1,5-2,5 години задіяна система кінінів, а на 3-4 години розвитку ексудації спостерігається активність простагландинів та лейкотрієнів. Таким чином, модель карагенінового набряку дозволяє у динаміці дослідити вираженість протизапальної дії досліджуваної речовини та з'ясувати механізм її реалізації.

Результати дослідження антиексудативної дії малдіану за умов карагенінового набряку наведені у табл. 1.

Встановлено, що малдіан у дозах 3,6 мг/кг, 7,3 мг/кг, 14,6 мг/кг чинить значну протизапальну дію. На першу годину запалення середня антиексудативна активність малдіану у різних дозах становить 23,9%, на 2 годину – 32,2%, на 3 годину – 42,7% із максимумом на 4-ту годину запалення – 50,3% (табл. 1).

Таблиця 1

Антиексудативна активність малдіану та диклофенаку натрію за умов карагенінового набряку (n = 40)

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Антиексудативна активність, %			
		година запалення			
		1 год	2 год	3 год	4 год
Малдіан	3,6	20,5±0,32	28,7±0,43 *	34,6±0,84 * # §	41,6±0,63* # §
Малдіан	7,3	26,3±0,84	35,7±1,72	48,8±2,12	56,9±0,97
Малдіан	14,6	25,1±1,74	32,4±1,70	44,7±3,10	51,6±2,80
Диклофенак натрію	8,0	24,0±2,10	33,0±2,70	46,2±2,20	55,0±2,30

Примітки:

- 1) * – статистично значущі відмінності з показниками групи малдіану в дозі 7,3 мг/кг, p<0,05;
- 2) # – статистично значущі відмінності з показниками групи малдіану в дозі 14,6 мг/кг, p<0,05;
- 3) § – статистично значущі відмінності з показниками групи диклофенаку натрію в дозі 8 мг/кг, p<0,05.

Таблиця 2

Антиексудативна активність малдіану та диклофенаку натрію за умов формалінового набряку (n = 40)

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Антиексудативна активність, %			
		година запалення			
		1 год	2 год	3 год	4 год
Малдіан	3,6	9,1±1,54	30,6±1,61	37,9±1,87	38,5±1,47* # §
Малдіан	7,3	12,2±1,75 [§]	35,1±1,73	42,1±1,93	51,3±1,56 [§]
Малдіан	14,6	13,0±1,36 [§]	32,4±1,48	37,8±1,52	48,6±1,90 [§]
Диклофенак натрію	8,0	3,2±1,85	31,3±1,92	39,4±1,33	28,2±1,84

Примітки:

- 1) * – статистично значущі відмінності з показниками групи малдіану в дозі 7,3 мг/кг, p<0,05;
- 2) # – статистично значущі відмінності з показниками групи малдіану в дозі 14,6 мг/кг, p<0,05;
- 3) § – статистично значущі відмінності з показниками групи диклофенаку натрію в дозі 8 мг/кг, p<0,05.

Аналізуючи отримані результати, можна зробити висновок, що нова сполука малдіан має антициклооксигеназний механізм дії, інгібує синтез простагландинів та лейкотрієнів в осередку запалення.

Слід зазначити, що ди-(2,4-диметил) анілід маленової кислоти у дозі 3,6 мг/кг статистично значуще поступається активності вольгарену на другу, третю та четверту години запальної реакції.

Встановлено, що малдіан характеризується вираженим до-

зозалежним антиексудативним ефектом, так на 3 та 4 години карагенінового запалення малдіан у дозі 3,6 мг/кг виявляє значно меншу протизапальну дію, ніж у дозах 7,3 мг/кг та 14,6 мг/кг.

Наступним фрагментом роботи було дослідження активності малдіану за умов формалінового набряку, патогенез якого характеризується значною деструкцією мембранних білків. Результати дослідження антиексудативної дії малдіану на моделі формалінового набряку наведені у табл. 2.

Таблиця 3

Антиексудативна активність малдіану та диклофенаку натрію за умов декстранового набряку (n = 40)

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Антиексудативна активність, %			
		година запалення			
		1 год	2 год	3 год	4 год
Малдіан	3,6	17,6±1,41*	21,5±1,61* # [§]	48,8±3,17 *	51,6±4,09
Малдіан	7,3	24,5±1,44	36,6±2,13	65,1±2,91	64,4±3,15
Малдіан	14,6	21,4±1,74	32,0±1,70	51,6±3,10	58,7±2,82
Диклофенак натрію	8,0	23,2±2,15	34,1±3,11	51,4±4,27	63,7±4,30

Примітки:

- 1) * – статистично значущі відмінності з показниками групи малдіану в дозі 7,3 мг/кг, p<0,05;
- 2) # – статистично значущі відмінності з показниками групи малдіану в дозі 14,6 мг/кг, p<0,05;
- 3) § – статистично значущі відмінності з показниками групи диклофенаку натрію в дозі 8 мг/кг, p<0,05.

Таблиця 4

Антиексудативна активність малдіану та диклофенаку натрію за умов гістамінового набряку (n = 40)

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Антиексудативна активність, %	
		1 година запалення	2 година запалення
Малдіан	3,6	25,4±1,37 *	31,7±2,20 * #
Малдіан	7,3	31,8±1,33	44,5±1,78
Малдіан	14,6	28,9±1,92	37,4±1,84
Диклофенак натрію	8,0	29,2±1,90	41,7±1,74

Примітки:

- 1) * – статистично значущі відмінності з показниками групи малдіану в дозі 7,3 мг/кг, p<0,05;
- 2) # – статистично значущі відмінності з показниками групи диклофенаку натрію в дозі 8 мг/кг, p<0,05.

Малдіан у діапазоні доз 3,6-14,6 мг/кг чинить значну протизапальну дію за умов формалінового набряку. На першу годину експерименту ди-(2,4-диметил) анілід малонової кислоти перевищує ефективність препарату порівняння, причому малдіан у дозі 3,6 мг/кг перевищує активність диклофенаку натрію у 2,8 рази, у дозі 7,3 мг/кг – у 3,8 рази (p<0,05), у дозі 14,6 мг/кг – у 4,1 рази (p<0,05).

За умов формалінового набряку підтверджена дозозалежність протизапальної дії. Активність нової сполуки збільшується при введенні дози 7,3 мг/кг відносно дози 3,6 мг/кг (з вірогідною різницею показників на 4 го-

дину) та дещо знижується при дозуванні 14,6 мг/кг (табл. 2).

Також слід зазначити, що на 4 годину запалення малдіан в усіх досліджуваних дозах вірогідно перевищує дію диклофенаку натрію. Малдіан перевищує активність препарату порівняння за спроможністю інгібувати розвиток ексудативної реакції у 1,3 рази у дозі 3,6 мг/кг (p<0,05), у дозі 7,3 мг/кг – у 1,8 рази (p<0,05), у дозі 14,6 мг/кг – у 1,7 рази (p<0,05).

Наступний етап дослідження було проведено на моделі декстранового набряку. Результати дослідження наведені у табл. 3.

Відомо, що введення розчину декстрану сприяє вивільненню

біогенних амінів – гістаміну та серотоніну. Антиексудативна активність малдіану у діапазоні доз 3,6-14,6 мг/кг за період дослідження коливається від 17,6% до 65,1%. Статистично значущу різницю показників встановлено за умов введення малдіану у дозі 3,6 мг/кг відносно дозування 7,3 мг/кг та 14,6 мг/кг на другу годину експерименту.

За умов введення нової сполуки у дозі 3,6 мг/кг її протизапальна активність вірогідно нижче за диклофенак натрію на першу, другу та третю години запалення.

Максимальний антифлогенний ефект досліджуваної сполуки виявлено при введенні її у дозі 7,3 мг/кг. Слід відзначити, що ди-(2,4-диметил) анілід малонової кислоти виявляє тенденцію до перевищення протизапальної активності препарату порівняння диклофенаку натрію, так наприклад, на третю годину розвитку ексудативної декстранової реакції нова сполука на 14% переважає дію диклофенаку натрію.

З метою підтвердження протизапальної активності малдіану вивчали його протизапальну дію на моделі гістамінового набряку. Введення гістаміну чинить негативний вплив на гуморальну ланку регуляції мікроциркуляції. Гістамін, який є досить потужним медіатором запалення, активує біохімічні та патофізіологічні механізми розвитку ексудативної реакції.

Результати дослідження антиексудативної дії малдіану на моделі гістамінового набряку наведені у табл. 4.

На моделі ексудативної індукованої гістаміном реакції малдіан у дозі 3,6 мг/кг вірогідно поступається ефективності сполуки у дозі 7,3 мг/кг (табл. 4), що є підтвердженням встановленої у попередніх дослідках дозозалежної протизапальної активності ди-(2,4-диметил) аніліду малонової кислоти.

Максимальну антиексудативну активність чинить малдіан у

дозі 7,3 мг/кг, яка не має статистично значущої різниці з показниками групи препарату порівняння диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг.

ВИСНОВКИ

Нова сполука ди-(2,4-диметил) анілід малінової кислоти під умовною назвою «малдіан» чинить максимальну антиексудативну активність у дозі 7,3 мг/кг.

Антифлогенна дія малдіану знаходиться на рівні відомого препарату порівняння диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг.

Протизапальна активність досліджуваної сполуки не залежить від генезу патології та виявляє однаково потужну ефективність за умов експериментального запалення, індукованого різ-

ними флогенними об'єктами (карагенін, формалін, декстран, гістамін).

За результатами проведених досліджень малдіан можна вважати перспективною речовиною для подальшого фармакологічного вивчення і розробки сучасного вітчизняного лікарського препарату з протизапальною дією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
2. Пахомова И.Г., Павлова Е.Ю. // *Consilium medicum. Приложение «Неврол./ревматол.»*. – 2014. – №1. – С. 14-18.
3. Програма статистического анализа. Режим электронного доступа: www.analystsoft.com/ru
4. Резников О.Г. // *Эндокринология*. – 2003. – Т. 8, №1. – С. 142-145.
5. Chaparro M., Gisbert J.P. // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 210-215.
6. Hanke T., Merk D., Steinhilber D. et al. // *Pharmacol. Ther.* – 2015. – Vol. 25. – P. 163-168.
7. Miazina M.A., Bagaeva T.R., Filaretova L.P. // *Russ. Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova*. – 2014. – №100 (12). – P. 1421-1430.
8. Mkontwana N., Novikova N. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 29 (3). – P. 450-456.
9. Seyed Mirzaei S.M., Zahedi M.J., Shafiei Pour S. // *Middle East J. Dig. Dis.* – 2015. – Vol. 7 (4). – P. 241-244.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МАЛДІАНУ ЗА УМОВ ПАТОЛОГІЙ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Н.Г.Вахніна

Коледж Національного фармацевтичного університету

Ключові слова: похідні малінової кислоти; протизапальна дія; малдіан; карагеніновий набряк; формаліновий набряк; декстрановий набряк; гістаміновий набряк

Стаття присвячена дослідженню протизапальної активності нової сполуки ди-(2,4-диметил) аніліду малінової кислоти під умовною назвою «малдіан». Вивчення протизапальної дії малдіану та пошукові дослідження з вибору ефективної дози були проведені на моделях карагенінового, формалінового, декстранового та гістамінового набряків у щурів. Встановлено, що малдіан чинить максимальну антиексудативну дію у дозі 7,3 мг/кг. Протизапальна активність малдіану не залежить від генезу патології (флогенні об'єкти: карагенін, формалін, декстран, гістамін) та не поступає ефективності препарату порівняння диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг. Малдіан (ди-(2,4-диметил) анілід малінової кислоти) є перспективною речовиною для подальшого фармакологічного вивчення і впровадження у медичну практику як нового сучасного вітчизняного лікарського препарату з протизапальною дією.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МАЛДИАНА В УСЛОВИЯХ ПАТОЛОГИЙ РАЗНОГО ГЕНЕЗА

Н.Г.Вахнина

Колледж Национального фармацевтического университета

Ключевые слова: производные маленовой кислоты; противовоспалительное действие; малдиан; карагениновый отек; формалиновый отек; декстрановый отек; гистаминовый отек

Статья посвящена исследованию противовоспалительной активности нового соединения ди-(2,4-диметил) анилида маленовой кислоты под условным названием «малдиан». Изучение противовоспалительного действия малдиана и исследования, направленные на выбор его эффективной дозы, были проведены на моделях карагенинового, формалинового, декстранового и гистаминового отеков стопы у крыс. Установлено, что малдиан проявляет максимальное антиэкссудативное действие в дозе 7,3 мг/кг. Противовоспалительная активность малдиана не зависит от генеза патологии (флогенные агенты: карагенин, формалин, декстран, гистамин) и не уступает эффективности препарата сравнения диклофенака натрия в дозе 8 мг/кг. Малдиан (ди-(2,4-диметил) анилид маленовой кислоты) является перспективным соединением для дальнейшего фармакологического изучения и внедрения в медицинскую практику в качестве нового современного отечественного лекарственного препарата с противовоспалительным действием.

Адреса для листування:

61140, м. Харків, вул. О.Невського, 18.

Тел. (50) 888-61-07. E-mail: natavaха@mail.ua.

Коледж Національного фармацевтичного університету

Надійшла до редакції 06.01.2016 р.

УДК 615.281.9:616.5-001/-002:615.262.1

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ З НАНОЧАСТКАМИ СРІБЛА ТА ГЛЮКОЗАМІНОМ

Л.О.Булига, Я.О.Бутко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: лікування дерматитів; запалення; рани; наночастки срібла; гель; глюкозаміну гідрохлорид

THE EXPERIMENTAL STUDY OF THE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF A COMBINED GEL WITH SILVER NANOPARTICLES AND GLUCOSAMINE

L.O.Bulyga, Ya.O.Butko

National University of Pharmacy

Key words: treatment of dermatitis; inflammation; wounds; silver nanoparticles; gel; glucosamine hydrochloride

The search for new drugs for the local treatment of dermatitis that would combine the anti-inflammatory, reparative, antimicrobial effect and minimum side effects is an extremely important problem for the modern pharmaceutical science. This paper is devoted to the study of the anti-inflammatory properties of a new topical agent in the gel form, which comprises silver nanoparticles and glucosamine, on the model of subchronic inflammation of the skin in rats induced by turpentine. It has been found that the gel studied reduces visual signs of inflammation by 66.7%. Reducing the thickness of the skin fold of damaged tissues was by 15.5% in the group, in which the gel was applied ($p < 0.005$), by 13.0% – in the group with the reference drug ($p < 0.005$) and by 4.9% – in the control group compared to the beginning of treatment. According to the dynamics of biochemical parameters in the treatment of animals with dermatitis using the gel studied one can suggest the presence of a pronounced anti-inflammatory, membrane-stabilizing and antioxidant effects, and it does not deny the existing literature data on the mechanism of the anti-inflammatory action of nanoparticles of silver and glucosamine hydrochloride. By its anti-inflammatory activity the drug under research exceeds the reference drug – “Dermazin” cream, it makes promising its use for the treatment of inflammatory skin diseases.

Високий рівень захворюваності на дерматити серед населення України, тенденція до збільшення чисельності тяжких клінічних форм, а також скорочення терміну ремісій та низький показник одужання роблять проблему розповсюджених дерматитів однією з найактуальніших у сучасній дерматології [1, 11]. Домінуючою ланкою патогенезу дерматитів є запалення – типовий патологічний процес, що виникає внаслідок дії різноманітних патогенних чинників екзогенної та ендогенної природи та характеризується комплексом судинних та тканинних змін [1, 9, 10, 11]. Одним із найбільш розповсюджених ускладнень дерматитів є приєднання грибкової та бактеріальної інфекції внаслідок порушення цілісності шкіри та зниження місцевого імунітету.

Для лікування тяжких хронічних дерматитів, особливо в побутових умовах, використовують місцеві лікарські засоби у формі мазей, гелів, кремів, лосьйонів, що переважно містять глюкокортикостероїди (ГКС) та їх комбінації з антимікробними засобами. Незважаючи на високу протизапальну дію, ГКС мають ряд суттєвих недоліків: порушення трофіки шкіри, атрофія, затримка регенерації, зменшення резистентності до зовнішнього інфікування [7, 8, 11]. Таким чином, пошук нових топічних лікарських засобів для лікування дерматитів, які б поєднували в собі протизапальну, репаративну, антимікробну дію та мінімум побічних ефектів, є надзвичайно актуальним для сучасної фармацевтичної науки.

Одним із досягнень сучасної медицини є використання

широкого спектра фармакологічної дії похідних D-(+)-глюкозаміну: антиоксидантної, мембраностабілізуючої (у вигляді гліколіпідів і глікопротеїнів є структурним компонентом цитоплазматичних мембран), антиагрегантної, протизапальної, імуномодулюючої. Крім того, є дані, що глюкозамін чинить власну антимікробну дію та потенціює ефект деяких інших антимікробних препаратів [4]. На теперішній час популярним також є використання наночасток важких металів для створення нових методів та засобів лікування запальних захворювань шкіри. Так, перевагами наночасток срібла є багаторівневий антибактеріальний ефект, повільний розвиток резистентності, низький рівень токсичності, протизапальні та репаративні властивості [9].

Метою роботи було вивчення протизапальних властивостей нового раназагоювального

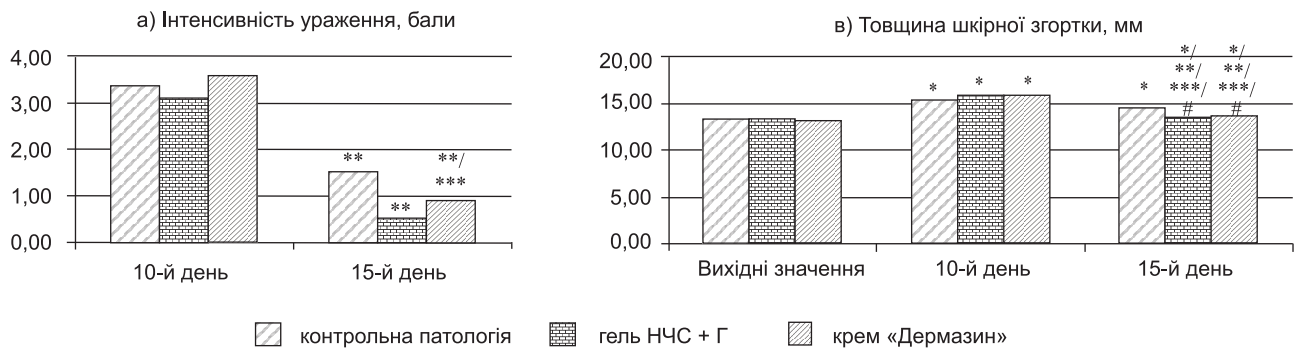


Рис. 1. Дослідження протизапальної дії гелю з наночастками срібла та глюкозаміном на моделі субхронічного запалення шкіри у щурів, викликаного скипидаром (n = 35)
Примітки: значення вірогідні відносно: вихідних даних – * (p < 0,05); показників на 10 день експерименту – ** (p < 0,05); показників на 15 день експерименту – *** (p < 0,005), # (p < 0,005), #/ (n = 7); гель НЧС + Г – гель з глюкозаміном та наночастками срібла

засобу у формі гелю з наночастками срібла та глюкозаміном.

Матеріали та методи

Гель, що містить 0,1% наночасток срібла, стабілізованих ПВП, та 1% глюкозаміну гідрохлориду (гель НЧС + Г), було розроблено на кафедрі заводської технології ліків НФаУ. Синергізм механізму дії глюкозаміну гідрохлориду та наночасток срібла підвищує протизапальну активність препарату. До його складу входять наночастки срібла, стабілізовані полівінілпіролідом ПВП (наноккомпозит ПВП/Ag – 0,164%, що відповідає 0,1% Ag, глюкозамін (1,0%) та ПВП (до 2,0%)). Розмір наноккомпозиту ПВП/Ag становить 2 мкм. Як препарат порівняння використовували крем «Дермазин» (виробник Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина, серія СР0680), який містить 1% сульфадіазину срібла (відповідає 0,301% чистого іонізованого срібла (Ag⁺)) та показаний для лікування гнійних ран, опіків, запальних інфекційних захворювань шкіри, тобто за складом та показаннями добре зіставляється із досліджуваним гелем [2, 3].

Модель неалергічного контактного дерматиту, який викликали скипидаром, відтворювали на 35 білих лабораторних щурах масою 200-240 г за стандартною методикою [6]. Тварини були розподілені на 5 груп (n = 7): 1 – інтактний контроль

(ІК), 2 – контрольна патологія на 10 день експерименту (перед початком лікування – КП₁₀), 3 – контрольна патологія на 15 день експерименту (КП₁₅), 4 – тварини, яких лікували експериментальним гелем, 5 – тварини, яких лікували препаратом порівняння. Для оцінки виразності набряку шкіри у тварин досліджували товщину шкірної згортки (мм), яку вимірювали за допомогою штангенциркуля. Протизапальну активність (ПЗА, %) препаратів визначали за формулою:

$$\text{ПЗА} = 100\% - I_d \times 100 / I_{\text{КП15}}$$

де: I_d – інтенсивність ураження шкіри в дослідній групі, бали; $I_{\text{КП15}}$ – інтенсивність ураження шкіри в групі контрольної патології на 15 день експерименту, бали.

Для оцінки зміни системних проявів запалення в організмі протягом лікування крові тварин визначали лабораторні (швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ), рівень лейкоцитів та гемоглобіну) та біохімічні (загальний білок, г/л, інтенсивність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) (ТБК-Р, мкмоль/л), стан антиоксидантного захисту (середньомолекулярні SH-групи, мкмоль/л), рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК, ум. од.)). Відбір крові для аналізу здійснювали на 10-й день нанесення скипидару (перед початком лікування) та після лі-

кування (15 день експерименту). Всі втручання та евтаназію тварин здійснювали під наркозом. Дотримувалися «Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» (Україна, 2012 р.), гармонізованих із «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985 р.). Дотримання зазначених вимог засвідчено висновком комісії НФаУ з біоетики (протокол №3 від 20.03.2013 р.).

Результати обробляли за допомогою програми Statistica 6.0 за критерієм t Стьюдента у випадку нормального розподілу, за критерієм U Манна-Уїтні – за його відсутності. Внутрішньогрупові відмінності аналізували за парним критерієм Вілкоксона [5].

Результати та їх обговорення

Моделювання субхронічного запалення шкіри, викликаного скипидаром, призвело до появи у тварин характерних ознак запального процесу: почервоніння шкіри, набряк (потовщення шкірної згортки), повне зникнення похідних шкіри (шерсті) в зоні ураження. У деяких тварин спостерігали злушення епідермісу, крововиливи, появу виразок з кірками (рис. 1а,в).

Інтенсивність ураження шкіри перед початком лікування

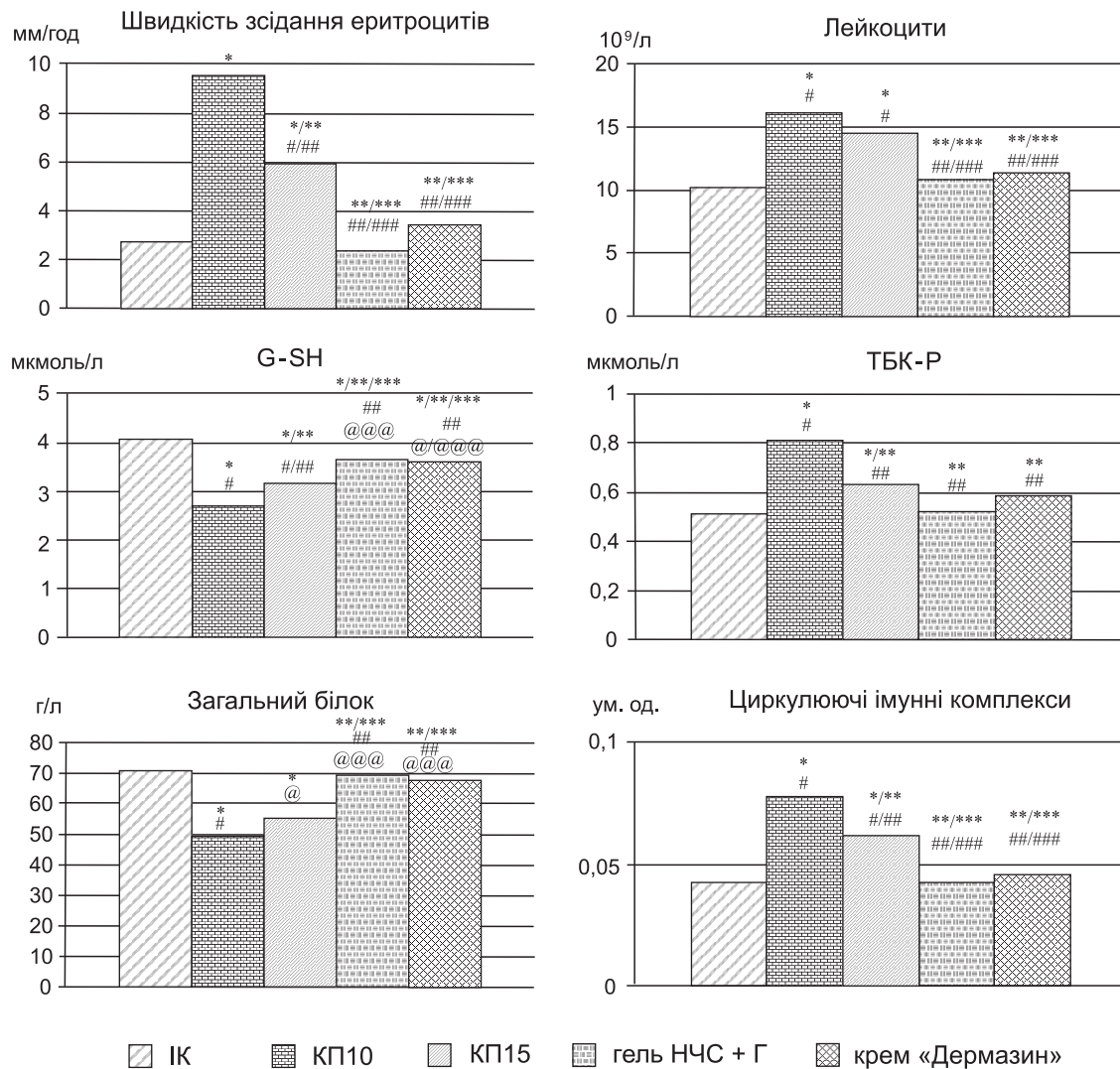


Рис. 2. Зміна гематологічних та біохімічних показників у крові щурів із скипидарним дерматитом при лікуванні гелем з наночастками срібла та глюкозаміном (n = 35)
 Примітки: значення вірогідні відносно: групи інтактного контролю – * (p < 0,05), @ (p < 0,01), # (p < 0,005); показників контрольної патології на 10 день експерименту (КП₁₀) – ** (p < 0,05), ## (p < 0,005); групи контрольної патології на 15 день досліджень (КП₁₅) – *** (p < 0,05), @@@ (p < 0,01), ### (p < 0,005)

становила в середньому в групах 3,08-3,33 бали. Збільшення товщини шкірної згортки в групах тварин після нанесення скипидару відбулось на 16%.

Після лікування тварин спостерігали поступову нормалізацію стану шкіри. Інтенсивність ураження шкіри у всіх групах була нижчою, ніж на початку лікування (p < 0,05). Однак порівняно з групою КП₁₅ показники стану шкіри вірогідно відрізнялись лише в групі, де тваринам наносили експериментальний гель (0,50 ± 0,11 бали). Проти-запальна активність становила для гелю НЧС + Г 66,67% та для крему «Дермазин» – 38,68%. На уражених ділянках зникло по-

червоніння та зменшився набряк, шкіра стала гладенькою, тоді як у групі КП₁₅ у деяких тварин залишались явища лущення. Загалом, зменшення товщини шкірної згортки ушкоджених тканин відбулось на 15,5% у групі, де наносили гель НЧС + Г (p < 0,005), на 13,0% – у групі препарату порівняння (p < 0,005) та на 4,9% – у групі КП₁₅ порівняно з початком лікування (рис. 1в).

Зменшення зовнішніх проявів запалення у тварин, яких лікували, супроводжувалось нормалізацією лабораторних та біохімічних маркерів запалення (рис. 2). Так, порівняно з початком лікування, у групах тварин, яким наносили гель НЧС + Г, крем

«Дермазин», та в групі КП₁₅ відбулось зниження рівня ШЗЕ у 4,0 рази, 2,7 рази, 1,6 рази та лейкоцитів – в 1,5 рази, 1,4 рази, 1,1 рази відповідно. Слід відзначити, що у тварин, яких лікували, відбулась повна нормалізація відповідних показників, а їх значення були нижчими, ніж у групі КП₁₅ (p < 0,005).

Маркером, що характеризує стан організму під час запальних захворювань (значних пошкодженнях шкірного покриву у тому числі), є рівень загального білка (ЗБ). Після лікування у тварин спостерігали вірогідну нормалізацію даного показника. Рівень ЗБ порівняно з початком лікування підвищив-

ся у груп тварин, яким наносили обидва препарати, приблизно в 1,4 рази ($p < 0,005$) та перевищував відповідні значення в групі КП₁₅ в 1,2 рази ($p < 0,005$).

Після лікування тварин також було відзначено нормалізацію співвідношення процесів ПОЛ, маркером якого є вміст ТБК-Р, та системи антиоксидантного захисту (рівень середньомолекулярних G-SH-груп), які є важливими показниками запальних захворювань, що дозволяє припустити наявність антиоксидантного ефекту. Так, порівняно з початком лікування відмічене зниження вмісту ТБК-Р у групах тварин, яким лікували експериментальним гелем, кремом «Дермазин», КП₁₅ в 1,6 рази, 1,4 рази, 1,3 рази ($p < 0,005$) та підвищення рівня G-SH в 1,4 рази, в 1,3 рази, в 1,2 рази ($p < 0,005$) відповідно. Крім того, рівень G-SH у групах тварин, яким наносили досліджуваний гель, був вищим, ніж у групі КП₁₅ ($p < 0,01$).

Підвищення рівня середньомолекулярних ЦІК характерне для хронічних запальних та алер-

гічних процесів, що супроводжуються підвищенням імунологічної реактивності організму. Зниження вмісту ЦІК відбулось у тварин, яким лікували гелем НЧС + Г в 1,8 рази, яким наносили препарат порівняння – в 1,7 рази, у групі КП₁₅ – в 1,3 рази ($p < 0,005$). Слід відзначити, що даний показник був вірогідно нижчим у групах тварин, яким лікували, порівняно з групою тварин КП₁₅ ($p < 0,005$).

Оскільки немає вірогідних відмінностей між рівнем ШЗЕ, лейкоцитів, вмістом ТБК-Р, ЗБ, ЦІК у крові тварин після лікування та в інтактних тварин, то можна відмітити, що в групах тварин, яким лікували, відбулась повна нормалізація відповідних показників, що свідчить про виражену протизапальну, мембраностабілізуючу дію препаратів. За результатом динаміки гематологічних та біохімічних показників на тлі лікування субхронічного запалення шкіри у щурів ефективність експериментального гелю переважає ефективність препарату порівнян-

ня, однак вірогідні відмінності між значеннями відповідних показників не спостерігались.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що на моделі субхронічного запалення шкіри у щурів досліджуваний гель сприяв зменшенню візуальних проявів запалення (ПЗА = 66,67%) та відповідно нормалізації гематологічних та біохімічних показників в організмі.

2. За результатами впливу на динаміку біохімічних показників можна припустити наявність вираженого протизапального, мембраностабілізуючого та антиоксидантного ефектів досліджуваного препарату, що не суперечить існуючим у літературі даним про механізм протизапальної дії наночасток срібла та глюкозаміну гідрохлориду.

3. За виразністю протизапальної активності досліджуваний гель переважає препарат порівняння крем «Дермазин», що робить перспективним його використання для лікування запальних захворювань шкіри.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волкославська В.М., Гутнев О.Л. // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.: Науково-практичне видання. – 2010. – №3. – С. 153.
2. Пат. №98085 UA, МПК С 23 С 14/24 (2006.01), С 23 С 14/28 (2006.01), С 23 С 14/30 (2006.01). Пристрій та спосіб електронно-променевого випарювання і спрямованого осадження парового потоку на підкладку у вакуумі / Б.О.Мовчан, К.Ю.Яковчук. – Власник: Міжнародний центр електронно-променевих технологій Інституту електрозварювання ім. Є.О.Патона НАН України. – № а201106568. – Заявл.: 25.05.2011. Опубл.: 10.04.2012. – Бюл. №7.
3. Пат. №92307 UA, МПК А 61 К 9/06 (2006.01), А 61 К 33/38 (2006.01), А 61 Р 17/02 (2006.01), А 61 Р 31/02 (2006.01), А 61 Р 31/00. Фармацевтична композиція у формі гелю з наночастками срібла для лікування ран та запальних інфекційних захворювань / Є.Б.Патон, В.П.Черних, Б.О.Мовчан та ін. – Власники: Патон Борис Євгенович, Національний фармацевтичний університет. – № u201402559. – Заявл.: 14.03.2014. Опубл.: 11.08.2014. – Бюл. № 15.
4. Туляков В.О., Зупанець К.О., Шебеко С.К. // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2009. – Т. 9, №2. – С. 3-7.
5. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных: Учебник. – 3-е изд. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.
6. Яковлева Л.В., Ткачова О.В., Бутко Я.О., Лар'яновська Ю.Б. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран: Метод. рекомендації. – Х., 2013. – 52 с.
7. Corrêa-Fissmer M., Mendonça M.G., Martins A.H., Galato D. // An. Bras. Dermatol. – 2014. – Vol. 4, №89. – P. 625-630.
8. Dey V.K. // Indian Dermatol. Online J. – 2014. – Vol. 5, №4. – P. 436-440.
9. Gunasekaran T., Nigusse T., Dhanaraju M.D. // J. Am. Coll. Clin. Wound Spec. – 2011. – Vol. 4, №3. – P. 82-96.

10. Reinke J.M., Sorg H. // *Eur. Surg. Res.* – 2012. – Vol. 1, №49. – P. 35-43.

11. Zaidi Z., Lanigan S.W. *Dermatology in Clinical Practice.* – L.: Springer-Verlag, 2010. – 591 p.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ З НАНОЧАСТКАМИ СРІБЛА ТА ГЛЮКОЗАМІНОМ

Л.О.Булига, Я.О.Бутко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: лікування дерматитів; запалення; рани; наночастки срібла; гель; глюкозаміну гідрохлорид

Пошук нових місцевих лікарських засобів для лікування дерматитів, які б поєднували в собі протизапальну, репаративну, антимікробну дію та мінімум побічних ефектів, є надзвичайно актуальною проблемою для сучасної фармацевтичної науки. Дане дослідження присвячене вивченню протизапальних властивостей нового місцевого засобу в формі гелю, що містить глюкозамін та наночастки срібла, на моделі субхронічного запалення шкіри щурів, викликаного нанесенням скипидару. Встановлено, що досліджуваний гель сприяв зменшенню візуальних проявів запалення на 66,67%. Зменшення товщини шкірної згортки ушкоджених тканин відбулось на 15,5% у групі, де наносили гель ($p < 0,005$), на 13,0% – у групі препарату порівняння ($p < 0,005$) та на 4,9% – у групі контрольної патології порівняно з початком лікування. За динамікою біохімічних показників під час лікування тварин з дерматитом можна припустити наявність вираженого протизапального, мембранстабілізуючого та антиоксидантного ефектів досліджуваного препарату, що не суперечить існуючим у літературі даним про механізм протизапальної дії наночасток срібла та глюкозаміну гідрохлориду. За виразністю протизапальної активності досліджуваний гель переважає препарат порівняння крем «Дермазин», що робить перспективним його використання для лікування запальних захворювань шкіри.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ГЕЛЯ С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА И ГЛЮКОЗАМИНОМ

Л.А.Булыга, Я.А.Бутко

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: лечение дерматитов; воспаление; раны; наночастицы серебра; глюкозамина гидрохлорид

Поиск новых местных лекарственных средств для лечения дерматитов, которые сочетали бы в себе противовоспалительное, репаративное, антимикробное действие и минимум побочных эффектов, является чрезвычайно актуальной проблемой для современной фармацевтической науки. Данное исследование посвящено изучению противовоспалительных свойств нового местного средства в форме геля, который содержит наночастицы серебра и глюкозамин, на модели субхронического воспаления кожи у крыс, вызванного скипидаром. Установлено, что исследуемый гель способствует уменьшению визуальных признаков воспаления на 66,7%. Уменьшение толщины кожной складки поврежденных тканей произошло на 15,5% в группе животных, которым наносили гель ($p < 0,005$), на 13,0% – в группе препарата сравнения ($p < 0,005$) и на 4,9% – в группе контрольной патологии по сравнению с началом лечения. Согласно динамике биохимических показателей при лечении животных с дерматитом гелем с наночастицами серебра и глюкозамином можно предположить наличие выраженных противовоспалительного, мембраностабилизирующего и антиоксидантного эффектов исследуемого препарата, что не противоречит существующим в литературе данным о механизме противовоспалительного действия наночастиц серебра и глюкозамина гидрохлорид. По выраженности противовоспалительной активности исследуемый гель превосходит препарат сравнения крем «Дермазин», что делает перспективным его использование для лечения воспалительных заболеваний кожи.

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Куликівська, 12.

Тел. (57) 706-30-69. E-mail: yaroslavabutko79@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 26.10.2015 р.

ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

Назустріч VIII Національному з'їзду фармацевтів України 3

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

HUMAN PHARMACOGENETIC PECULARITIES AFFECTING THE ACTION OF ANTI-TUBERCULOSIS MEDICINES /
P.V.Antonenko, V.I.Kresyun, G.V.Zaychenko, V.V.Godovan 6
Фармакогенетичні особливості людини, що впливають на дію протитуберкульозних препаратів /
П.Б.Антоненко, В.Й.Кресюн, Г.В.Зайченко, В.В.Годован
Фармакогенетические особенности человека, которые влияют на действие противотуберкулезных
препаратов / П.Б.Антоненко, В.И.Кресюн, А.В.Зайченко, В.В.Годован

КАРБОКСИТЕРАПИЯ – АЛЬТЕРНАТИВА ТРАДИЦИОННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ / С.М.Дроговоз,
С.Ю.Штрыголь, М.В.Зупанец, А.В.Кононенко, Е.В.Левинская 12
Carboxytherapy is an alternative of traditional pharmacotherapy / S.M.Drogovoz, S.Yu.Shtrygol,
M.V.Zupanets, A.V.Kononenko, O.V.Levinska
Карбокситерапія – альтернатива традиційній фармакотерапії / С.М.Дроговоз, С.Ю.Штрыголь,
М.В.Зупанець, А.В.Кононенко, О.В.Левінська

ПРОЕКТ ПРОТОКОЛУ ПРОВІЗОРА (ФАРМАЦЕВТА) ПРИ ВІДПУСКУ БЕЗРЕЦЕПТУРНИХ ЛІКАРСЬКИХ
ПРЕПАРАТІВ: ПОПЕРЕДЖЕННЯ НЕБАЖАНОЇ ВАГІТНОСТІ ТА СПРИЯННЯ ПЛАНУВАННЮ СІМ'Ї /
І.А.Зупанець, О.М.Ліщишина, О.О.Шилкіна, В.В.Пропіснова 18
The project of the protocol of a pharmacist for dispensing OTC-drugs: prevention of unwanted pregnancy
and support of family planning / I.A.Zupanets, O.M.Lischishina, O.O.Shylkina, V.V.Propisnova
Проект протокола провизора (фармацевта) при отпуске безрецептурных лекарственных препаратов:
предупреждение нежелательной беременности и содействие планированию семьи / И.А.Зупанец,
Е.М.Лищишина, Е.А.Шилкина, В.В.Прописнова

МОДЕЛЬ ВЗАЄМОДІЇ МІЖ СТОРОНАМИ, ЗАЛУЧЕНИМИ ДО УПРАВЛІННЯ КЛІНІЧНИМИ ВИПРОБУВАННЯМИ,
В ПРОЦЕСІ РОБОТИ З ДАНИМИ / К.О.Зупанець, В.Є.Доброва 26
The model of interaction between the parties engaged in clinical trial management in the data capture process /
K.O.Zupanets, V.Ye.Dobrova
Модель взаимодействия между сторонами, привлеченными к управлению клиническими исследованиями,
в процессе работы с данными / Е.А.Зупанец, В.Е.Доброва

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

THE EFFECT OF A VAGINAL GEL WITH HOP CONES PHYTOESTROGENS ON THE HORMONAL STATE
AND MORPHOSTRUCTURE OF THE REPRODUCTIVE ORGANS IN SPAYED RATS / O.S.Sinitsyna, G.V.Zaychenko,
I.M.Ryzhenko, Yu.B.Laryanovska 34
Вплив вагінального введення гелю з фітоестрогенами шишок хмелю на гормональний статус
та морфоструктуру репродуктивних органів оваріоектомованих самок щурів / О.С.Сініцина, Г.В.Зайченко,
І.М.Риженко, Ю.Б.Лар'яновська
Влияние вагинального геля с фитоэстрогенами шишек хмеля на гормональный статус
и морфоструктуру репродуктивных органов овариоэктомированных крыс / О.С.Синицына, А.В.Зайченко,
И.М.Рыженко, Ю.Б.Ларьяновская

ВПЛИВ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ КОМБІНАЦІЇ ДОКСИЦИКЛІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА ГЛЮКОЗАМІНУ
ГІДРОХЛОРИДУ НА СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІТНІ ПОКАЗНИКИ ЩУРІВ З КОЛАГЕН-ІНДУКОВАНИМ
АРТРИТОМ / І.А.Зупанець, К.М.Ткаченко, І.А.Отришко, С.К.Шебеко 39
The effect of the composition containing the combination of doxycycline hydrochloride and glucosamine
hydrochloride on the structural and metabolite indicators in rats with collagen-induced arthritis / I.A.Zupanets,
K.M.Tkachenko, I.A.Otrishko, S.K.Shebeko
Влияние композиции на основе комбинации доксициклина гидрохлорида и глюкозамина гидрохлорида
на структурно-метаболические показатели крыс с коллаген-индуцированным артритом / И.А.Зупанец,
Е.М.Ткаченко, И.А.Отришко, С.К.Шебеко

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ БЕЗПЕКИ ПРЕПАРАТУ «КАПІКОР» ЗА УМОВ ГОСТРОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ / Т.С.Жулай, С.К.Шебеко, О.І.Шевченко	44
A comparative study of safety of “Kapikor” medicine in the acute experiment / T.S.Zhulay, S.K.Shebeko, O.I.Shevchenko Сравнительное изучение безопасности препарата «Капикор» в условиях острого эксперимента / Т.С.Жулай, С.К.Шебеко, О.И.Шевченко	
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «ДИКЛОКОР» НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА ЩУРІВ ЗА УМОВ ФУРАЗОЛІДОН-ІЗАДРИНОВОГО УРАЖЕННЯ / С.К.Шебеко, О.С.Рускін	49
The experimental study of the myocardium functional state in rats under the effect of Diclocor in conditions of furasolidone-isadrine damage / S.K.Shebeko, O.S.Ruskin Экспериментальное исследование влияния препарата «Диклокор» на показатели функционального состояния миокарда крыс в условиях фуразолидон-изадринового поражения / С.К.Шебеко, А.С.Рускин	
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МАЛДІАНУ ЗА УМОВ ПАТОЛОГІЙ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ / Н.Г.Вахніна	54
The study of the anti-inflammatory activity of Maldian in pathological conditions of different genesis / N.G.Vakhnina Изучение противовоспалительной активности малдиана в условиях патологий разного генеза / Н.Г.Вахнина	
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ З НАНОЧАСТКАМИ СРІБЛА ТА ГЛЮКОЗАМІНОМ / Л.О.Булига, Я.О.Бутко	58
The experimental study of the anti-inflammatory activity of a combined gel with silver nanoparticles and glucosamine / L.O.Bulyga, Ya.O.Butko Экспериментальное исследование противовоспалительной активности комбинированного геля с наночастицами серебра и глюкозамином / Л.А.Булыга, Я.А.Бутко	

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

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет,
редакція журналу “Клінічна фармація”. Тел./факс (57) 706-30-63. E-mail: clinpharm-journal@nuph.edu.ua,
press@nuph.edu.ua. Сайт журналу: <http://cphj.nuph.edu.ua>.

Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 40701; для підприємств — 40702

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

Підписано до друку 11.03.2016 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Умовн. друк. арк. 7,91. Обліков.-вид. арк. 9,15
Тираж 100 прим.