
СПІВЗАСНОВНИКИ

Національна академія медичних наук України •
Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» •
Державне підприємство «Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України» •
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фармакологів України»

Фармакологія та лікарська токсикологія

**Двомісячне
науково-практичне,
медичне видання**

Заснований у серпні 2007 р.
Виходить 1 раз на 2 місяці

№ 4(29)/2012

ЗМІСТ

ОГЛЯДИ

<i>Мамчур В. Й., Мархонь Н. О.</i> Фармакологічна характеристика ресвератролу	3
<i>Омельяненко З. П., Ядловський О. Є., Бершова Т. А., Хоменко В. С.</i> Хронізація болю	10

У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

<i>Добреля Н. В., Хромов О. С., Соловйов А. І.</i> Особливості антигіпертензивної дії фосфатидилхолінових ліпосом при артеріальній гіпертензії різного генезу	16
<i>Коровенкова О. М., Косуба Р. Б.</i> Вплив курсового застосування тіоцетаму на екскреторну функцію нирок за умов спонтанного діурезу	22
<i>Мовчан О. Д.</i> Фармакокінетичні параметри антиконвульсантів у тварин, толерантних до їхньої протисудомної дії	27
<i>Мохорт М. А., Серединська Н. М., Киричок Л. М., Притула Т. П., Мисливець С. О., Павлюк Г. В., Геращенко І. В.</i> Динаміка інтегральних показників життєдіяльності білих щурів з експериментальним ревматоїдним артритом за умов моно- та комплексного застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів і антагоніста кальцію	32
<i>Сачок В. В., Аршиннікова Л. Л.</i> Вплив блокаторів кальцієвих каналів, амлодипіну та димедипіну, на стан енергетичного обміну в серці щурів за умов адреналінової міокардіодистрофії	40
<i>Цубанова Н. А.</i> Вплив спіроциклічного похідного оксіндолу на показники енергетичного обміну та гістоструктуру міокарда за умов гострої ізадрінової патології	44
<i>Чорноіван Н. Г., Лисенко Д. А., Черешнюк І. Л., Бухтіарова Т. А., Степанюк Г. І.</i> Вплив целококсибу та його поєднання з вінбороном та кверцетином на вміст ДНК в ядрах клітин міокарда щурів	49

<i>Яковлєва Л. В., Дев'яткін О. Є., Сахарова Т. С.</i> Експериментальна оцінка профілю безпеки оригінального комбінованого гелю «Альгозан».....	54
<i>Яковлєва Л. В., Чорна Н. С., Дейнеко Т. І., Бабенко Д. М.</i> Корекція густим екстрактом з листя берези бородавчастої порушень у системі гемостазу щурів за умов ураження нирок на тлі експериментального цукрового діабету	61

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

<i>Зозуля В. В., Чекман І. С.</i> Метаболічна терапія в геріатричній кардіології (фармако-епідеміологічне дослідження)	67
<i>Оголь А. Ж., Пархоменко О. М., Вікторов О. П.</i> Переносимість терапії блокаторами β -адренорецепторів (аналіз анкетування пацієнтів)	72

ДОСЛІДЖЕННЯ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ

<i>Довгань Р. С.</i> Зміни артеріального тиску при застосуванні індапаміду в щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією	80
--	----

ІНФОРМАЦІЯ З БЕЗПЕКИ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

За сторінками журналу «WHO Pharmaceuticals Newsletter»	83
--	----

CONTENT	88
----------------------	----

В. Й. Мамчур, Н. О. Мархонь

Фармакологічна характеристика ресвератролу

ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія»

Ключові слова: ресвератрол, стильбен, антиоксидант, антиагрегаційна дія, протипухлинна дія

Пошук нових високоефективних біологічно активних речовин природного походження є одним з основних напрямів розробки лікарських засобів для лікування захворювань різної етіології. Особливість екстрактів із лікарських рослин полягає в тому, що їхні біологічно активні речовини знаходяться в певному співвідношенні, що сприяє оптимальному впливу на організм людини. Деякі компоненти рослинних екстрактів за хімічною структурою подібні до фізіологічно активних речовин організму (гормонів, вітамінів, ферментів тощо). Тому такі природні ліки активніше включаються в біохімічні процеси людського організму, ніж ліки синтетичні, що є чужими для організму. На відміну від традиційних антибактеріальних препаратів, більшість антибіотиків рослинного походження, крім протимікробної дії, спричиняють виражений позитивний вплив на макроорганізм.

Ресвератрол (3,4',5-тригідроксистильтбен) є фітоалексином, який належить до класу стильбенів. Він утворюється в рослинах у відповідь на збудник інфекції, такої як *Vitis vinifera*. Ресвератрол діє як натуральний антибіотик, блокує проліферацію. Окрім того, ресвератрол синтезується у відповідь на негативний вплив зовнішнього середовища, кліматичні зміни, озон, стрес, пошкодження, грибкову інфекцію або УФ-випромінювання.

В основі структури ресвератролу лежать два фенольні кільця, з'єднані подвійними зв'язками, що мають цис- і транс-орієнтацію. Ресвератрол має широкий спектр фармакологічної активності (таблиця).

Антиоксидантна дія ресвератролу. Основою різноманітних фармакологіч-

них ефектів ресвератролу є антиоксидантна дія [45–47, 61]. Це пояснюється молекулярною структурою ресвератролу [12]. Доведено більш високу антиоксидантну активність транс-ізомеру ресвератролу ніж цис-ізомеру [5] та транс-ресвератролу щодо інших транс-стильбенів [44]. Відомо, що ресвератрол є потужним антиоксидантом, що переважає за своєю активністю бета-каротин у 5 разів, вітамін Е – у 50 разів, вітамін С – у 20 разів.

Антиоксидантні ефекти ресвератролу значною мірою опосередковуються здатністю індукувати такі антиоксидантні ферменти, як каталаза, СОД, ГПО, гемоксигеназа. Протизапальні ефекти ресвератролу пов'язані зі зменшенням продукції різних біомаркерів запалення, таких як TNF, COX-2, iNOS, CRP, інтерферону- γ та різних інтерлейкінів.

Вплив ресвератролу на агрегацію тромбоцитів. Учені з Міланського університету встановили позитивний вплив ресвератролу на агрегацію формених елементів крові. Ресвератрол здатен дозозалежно зменшувати агрегацію тромбоцитів. У концентрації 10–1000 ммоль/л він значно інгібує агрегацію тромбоцитів *in vitro*, індуковану колагеном та тромбіном [24]. Роботи, що підтверджують позитивний вплив даного фітостильбену на агрегацію тромбоцитів, представлені й іншими авторами [8, 22, 55].

Ресвератрол викликає збільшення вмісту в крові ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), а також знижує вміст у крові тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), холестерину [8, 19, 34, 61].

Даний фітоалексин пригнічує агрегацію тромбоцитів, що є позитивним фактором у профілактиці серцево-судинних захворювань.

Кардіопротекторна дія. Натепер відомо, що ресвератрол – індуктор фер-

**Фармакологічні властивості ресвератролу та його похідних
(за даними літератури)**

№	Властивість ресвератролу	Джерело
1	Антиоксидантна активність	[45, 46, 47, 61]
2	Антиагрегаційна активність	[8, 22, 24, 24, 55]
3	Покращання кровообігу	[1, 51]
4	Кардіопротекторна активність	[8, 19, 34, 61]
5	Протипухлинна активність	[10, 14, 48, 68]
6	Нейропротекторна дія	[23, 28, 41]
7	Імуномодуюча активність	[25, 52, 65]
8	Офтальмопротекторна активність	[1]
9	Протидіабетична активність	[51]
10	Антигістамінна дія	[36, 50]
11	Хемопротективна дія	[4, 20, 33]
12	Радіопротективна дія	[7]
13	Антимікробна дія	[51, 58]
14	Протизапальна дія	[6, 56]
15	Антиалергічна дія	[51]
16	Протигрибкова дія	[53]

менту NO-синтетази природного походження. В експерименті на моделі ішемії-реперфузії серця виявлено виражений ефект попередження реперфузійних порушень ритму та смертності. Введення ресвератролу попереджувало кількість та тривалість виникнення шлуночкової тахікардії та шлуночкової фібриляції, а також підвищувало вміст оксиду азоту (NO) та знижувало вміст лактатдегідрогенази в крові каротидного синуса. Таким чином, кардіопротекторна дія ресвератролу пов'язана з антиоксидантною активністю, збільшенням синтезу оксиду азоту, що свідчить про ендотеліопротективні властивості даної речовини. У дослідженнях *in vivo* (щери) доведено, що під дією ресвератролу зменшується розмір інфарктної зони та апоптоз кардіоміоцитів, відбувається вентрикулярне відновлення [17].

Ресвератрол здійснює потужний інгібуючий вплив на утворення в організмі супероксиданіона та перекису водню. Він також здатний нейтралізувати гідроксил-радикали [1].

Протипухлинний потенціал ресвератролу. Як показали дослідження, проведені в лабораторії канцерогенезу в Філадельфії, ресвератрол має виражену антиканцерогенну активність та пригнічує процеси в клітинах, що призво-

дять до виникнення, розвитку та прогресування онкологічних утворень. Проліферативну активність клітинних ліній оцінювали за допомогою колориметрії. Ступінь інгібування прямо залежав від дози та часу експозиції. Отримані дані підтвердили, що ресвератрол є ефективним засобом профілактики раку молочної залози [14, 40, 48]. Розвиток пухлинного росту в присутності ресвератролу на моделях *in vitro* та *in vivo* на гризунах вивчали ряд авторів [24, 49]. Підкреслена перспективність використання ресвератролу в людей. Сам ресвератрол та комбінації його з іншими сполуками рекомендують для профілактики та лікування аденоми простати [11, 43, 57, 66], карциноми шкіри [18, 32], раку шлунка [68], гранулоцитозу [2], лейкемії (у тому числі в комбінації з кверцетином та елаговою кислотою) [35, 40]. Встановлено хемо-превентивну (хемопротективну) [4, 20, 33, 41] та радіопротективну дію даного фітоалексину [7]. Продукти, що містять ресвератрол, рекомендовані в складі дієт при комплексній хіміотерапії онкозахворювань [9, 42].

Активно вивчаються механізми протиракової активності ресвератролу [10, 13, 14, 58]. Ресвератрол виявив здатність інгібувати проліферацію більшості клітинних ліній раку людини, вклю-

чаючи рак грудної залози, простати, шлунка, товстої кишки, підшлункової та щитоподібної залози [3].

Ендокринна дія ресвератролу. У досліджах, проведених у відділенні ендокринології медичного факультету Чиказького університету, доведено, що ресвератрол має також властивості фітоестрогена. У концентрації 3–10 мкМ ресвератрол подавляє зв'язування естрадіолу естрогеновими рецепторами, що, у свою чергу, активує транскрипцію естроген-залежних генів. Ця транскрипційна активація вимагала присутності в репортерних генах естроген-залежних рецепторів та інгібувалася специфічними антагоністами естрогена. У деяких видах клітин ресвератрол має властивості суперантагоніста, тобто викликає більший ефект, ніж естрадіол. Ресвератрол також збільшує експресію нативних естроген-регулюючих генів [67]. Доведено позитивну дію ресвератролу при остеопорозі, пов'язаному з менопаузою [49]. Загалом ресвератрол проявляє різні ступені антагонізму відносно естрогенових рецепторів, що дозволяє використовувати його для корекції різних гормональних розладів.

У результаті епідеміологічних досліджень статистично зареєстрована протипухлинна активність ресвератролу при раку груді, яку автори пов'язують з його естрогенними властивостями [37].

Останнім часом проведено багато робіт, присвячених вивченню протипухлинної активності ресвератролу та його можливих комбінацій з іншими лікарськими засобами [21, 25, 31, 54].

Ресвератрол і імунна система. Як показали дослідження, ресвератрол знижує ризик виникнення нейродегенеративних захворювань – хвороб Альцгеймера та Паркінсона. Він у сім разів збільшує активність ферменту мапкінази, що сприяє регенерації та відновленню нервових клітин. В експериментах доведено, що саме ресвератрол викликав появу мікроскопічних тяжів, завдяки яким нервові клітини контактують одна з одною. Ресвератрол сприяє регенерації нервових зв'язків у пошкоджених ділянках мозку й, таким чином, допомагає відновити здібність думати в неврологічно хворих та людей похило-

го віку [25, 52]. Ряд робіт присвячено вивченню ресвератролу як нейропротективного агента [23, 28, 41].

Антимікробні, протигрибкові та протизапальні властивості ресвератролу. Існують дані про антимікробну [59] та протизапальну дію ресвератролу [6, 56]. Автори дійшли висновку, що ресвератрол має гепатопротекторні властивості [39, 67]. Наведено дані про антигістамінну дію ресвератролу [36, 50]. Зареєстровані та вивчені місцевоанестезуючі ефекти ресвератролу, що за механізмом подібні до дії морфіну [27].

Встановлена виражена протигрибкова активність ресвератролу. Так, він гальмує розвиток спор яблучного струпа (*Venturia inaequalis*) [53]. Вивчений варіант комбінованої терапії при грибовій контамінації (*Candida albicans*) флуконазолом та ресвератролом [60]. Підтверджено синергізм фармакологічної дії. Доведено вплив даної лікарської композиції на резистентні штами *C. albicans*.

Ресвератрол виявився синергістом відносно аналогів нуклеозидів при інгібуванні вірусу імунodefіциту людини [65]. Крім того, існує інформація щодо того, що ресвератрол є інгібітором тирозинази і, як наслідок, порушує біосинтез меланіну [30]. Ця властивість використовується в косметологічних цілях для зменшення гіперпігментації [26].

Доведено, що ресвератрол є індуктором виробітки інсуліну [38]. На думку авторів, ця властивість ресвератролу має великі профілактичні та терапевтичні перспективи.

Досліджується кінетика ресвератролу в організмі піддослідних тварин та людини [15, 29, 63]. Наприклад, вивчено його зв'язування з альбумінами та встановлено посилення цього зв'язку в присутності жирних кислот [28], встановлені цільові органи (депо) – печінка та нирки, названо шлях його метаболічних перетворень – сульфатування [3], визначена біодоступність ресвератролу [64].

Запропоновано використання ресвератролу як дезінтоксиканту при отруєнні діоксином [62], оцінена його токсичність в експерименті на щурах [16].

У зв'язку з вищенаведеним можна зробити висновок про надзвичайну перспективність ресвератролу з позицій експериментальної та практичної фармакології.

Висновки

Таким чином, огляд наукової літератури свідчить, що ресвератрол і його похідні відіграють велику роль у функціонуванні клітинних структур організму в цілому.

Даному фітоалексину притаманний широкий спектр фармакологічної активності, у тому числі антиоксидантна та антиагрегатна. Ресвератрол має

здатність нейтралізувати вільні радикали й окиснювальні агенти, зупиняючи запальні реакції і зумовлюючи протективну дію відносно більшості органів і тканин організму людини. Ресвератрол блокує ранні етапи агрегації шляхом інгібування адгезії тромбоцитів до 1 типу колагену та знижує тромбоцит-індуковану агрегацію колагену.

Різнобічний позитивний вплив ресвератролу на клітинні структури організму робить обґрунтованою і доцільною розробку нових лікарських препаратів для корекції патологічних станів різної етіології.

1. Використання антиоксидантних ефектів ресвератролу у кардіологічній практиці: методичні рекомендації / Катеренчук І. П., Мякінькова Л. О., Вакуленко К. Є. [та ін.]. – Полтава, 2011.
2. Inhibition of leukotriene biosynthesis by stilbenoids from stemona species / Adams M., Pacher T., Greger H., Bauer R. // *J. Nat. Prod.* – 2005. – V. 68 (1). – P. 83–5.
3. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies / Aggarwal B. B., Bhardwaj A., Aggarwal R. S. [et al.] // *Anticancer Res.* – 2004. – V. 24(5A). – P. 2783–840.
4. Aggarwal B. B. From chemoprevention to chemotherapy: common targets and common goals / Aggarwal B. B., Takada Y., Oommen O. V. // *Expert Opin Investig Drugs.* – 2004. V. 13 (10). – P. 1327–38.
5. Antioxidant activity of hydroxystilbene derivatives in homogeneous solution / Amorati R., Lucarini M., Mugnaini V. [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2004. – V. 15, № 69 (21). P. 7101–7.
6. Inhibition of osteogenesis in vitro by a cigarette smoke-associated hydrocarbon combined with *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide: reversal by resveratrol / Andreou V., D'Addario M., Zohar R. [et al.] // *J. Periodontol.* – 2004. – V. 75 (7). – P. 939–48.
7. Increased radiation sensitivity of an eosinophilic cell line following treatment with epigallocatechin-gallate, resveratrol and curcuma / Baatout S., Derradji H., Jacquet P., Mergeay M. // *Int. J. Mol. Med.* – 2005. – V. 15 (2). – P. 337–52.
8. Bradamante S. Cardiovascular protective effects of resveratrol / Bradamante S., Barenghi L., Villa A. // *Cardiovasc. Drug. Rev.* – 2004. – V. 22 (3). – P. 169–88.
9. Burzynski S. R. Aging: gene silencing or gene activation? / Burzynski S. R. // *Med. Hypotheses.* – 2005. – V. 64 (1). – P. 201–8.
10. Anti-angiogenic activity of resveratrol, a natural compound from medicinal plants / Cao Y., Fu Z. D., Wang F. [et al.] // *J. Asian Nat. Prod. Res.* – 2005. – V. 7 (3). – P. 205–13.
11. Chemo-enzymatic synthesis and cell-growth inhibition activity of resveratrol analogues / Cardile V., Lombardo L., Spatafora C., Tringali C. // *Bioorg. Chem.* – 2005. – V. 33 (1). – P. 22–33.
12. Structural basis for antioxidant activity of trans-resveratrol: ab initio calculations and crystal and molecular structure / Caruso F., Tanski J., Villegas-Estrada A., Rossi M. // *J. Agric. Food Chem.* – 2004. – V. 1, № 52 (24). – P. 7279–85.
13. Castello L. Resveratrol inhibits cell cycle progression in U937 cells / Castello L., Tessitore L. // *Oncol. Rep.* – 2005. – V. 13 (1). – P. 133–7.
14. Chakraborty S. Prevention and repair of DNA damage by selected phytochemicals as measured by single cell gel electrophoresis / Chakraborty S., Roy M., Bhattacharya R. K. // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* – 2004. – V. 23 (3). – P. 215–26.
15. Resveratrol-induced cellular apoptosis and cell cycle arrest in neuroblastoma cells and antitumor effects on neuroblastoma in mice / Chen Y., Tseng S. H., Lai H. S., Chen W. J. // *Surgery.* – 2004. – V. 136 (1). – P. 57–66.
16. Resveratrol-associated renal toxicity / Crowell J. A., Korytko P. J., Morrissey R. L. [et al.] // *Toxicol Sci.* – 2004. – V. 82 (2). – P. 614–9.
17. Pharmacological preconditioning with resveratrol: role of CREB-dependent Bcl-2 signaling via adenosine A3 receptor activation / Das S., Cordis G. A., Maulik N., Das D. K. // *Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – V. 288 (1). – P. H328–35.
18. Redistribution of CD95, DR4 and DR5 in rafts accounts for the synergistic toxicity of resveratrol and death receptor ligands in colon carcinoma cells / Delmas D., Rebe C., Micheau O. [et al.] // *Oncogene.* – 2004. – V. 25, № 23 (55). – P. 8979–86.

19. Dong H. H. New progression in the study of protective properties of resveratrol in anticardiovascular disease / Dong H. H., Ren H. L. // Bratisl. Lek. Listy.– 2004.– V. 105 (5–6).– P. 225–9.
20. Dorai T. Role of chemopreventive agents in cancer therapy / Dorai T., Aggarwal B. B. // Cancer Lett.– 2004.– V. 25, № 215 (2).– P. 129–40.
21. 3,4',5- Trihydroxy-trans-stilbene (resveratrol) inhibits human cytomegalovirus replication and virus-induced cellular signaling / Evers D. L., Wang X., Huang S. M. [et al.] // Antiviral Res.– 2004.– V. 63 (2).– P. 85–95.
22. Effect of trans-resveratrol on the thrombogenicity and atherogenicity in apolipoprotein E-deficient and low-density lipoprotein receptor-deficient mice / Fukao H., Ijiri Y., Miura M. [et al.] // Blood Coagul. Fibrinolysis.– 2004.– V. 15 (6).– P. 441–6.
23. Chemopreventive effect of resveratrol to cancer / Fu Z. D., Cao Y., Wang K. F. [et al.] // Ai Zheng.– 2004.– V. 23 (8).– P. 869–73.
24. Gescher A. Polyphenolic phytochemicals versus non-steroidal anti-inflammatory drugs: which are better cancer chemopreventive agents? / Gescher A. // J. Chemother.– 2004.– V. 16 Suppl 4.– P. 3–6.
25. Gossiau A. A methoxy derivative of resveratrol analogue selectively induced activation of the mitochondrial apoptotic path-way in transformed fibroblasts / Gossiau A., Chen M., Ho C. T. // Br. J. Cancer.– 2005.– V. 25.
26. Guastalla J. P. Cyclooxygenase 2 and breast cancer. From biological concepts to therapeutic trials / Guastalla J. P., Bachelot T., Ray-Coquard I. // Bull. Cancer.– 2004.– V. 91 Spec.– P. 99–108.
27. Gupta Y. K. Antinociceptive effect of trans-resveratrol in rats: Involvement of an opioidergic mechanism / Gupta Y. K., Sharma M., Briyal S. // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.– 2004.– V. 26 (9).– P. 667–72.
28. Transport of resveratrol, a cancer chemopreventive agent, to cellular targets:plasmatic protein binding and cell uptake / Jannin B., Menzel M., Berlot J. P. [et al.] // Biochem. Pharmacol.– 2004.– V. 15, № 68 (6).– P. 1113–8.
29. Khanduja K. L. Resveratrol inhibits N-nitrosodiethylamine-induced ornithine decarboxylase and cyclooxygenase in mice / Khanduja K. L., Bhardwaj A., Kaushik G. // J. Nutr. Sci. Vitaminol (Tokyo).– 2004.– V. 50 (1).– P. 61–5.
30. Enhancement of tyrosinase inhibition of the extract of *Veratrum patulum* using cellulose / Kim D. H., Kim J. H., Baek S. H. [et al.] // Biotechnol. Bioeng.– 2004.– V. 30, № 87 (7).– P. 849–54.
31. Natural inhibitors of carcinogenesis / Kinghorn A. D., Su B. N., Jang D. S. [et al.] // Planta Med.– 2004.– V. 70 (8).– P. 691–705.
32. Kundu J. K. Resveratrol inhibits phorbol ester-induced cyclooxygenase-2 expression in mouse skin: MAPKs and AP-1 as potential molecular targets / Kundu J. K., Chun K. S., Kim S. O. // Biofactors.– 2004.– V. 21 (1–4).– P. 33–9.
33. Kundu J. K. Molecular basis of chemoprevention by resveratrol: NF-kappaB and AP-1 as potential targets / Kundu J. K., Surh Y. J. // Mutat. Res.– 2004.– V. 2, № 555 (1–2).– P. 65–80.
34. Leslie M. Resveratrol to the rescue. *Sci Aging Knowledge Environ.* 2004 Jul 14.– 2004 (28).– nf 67.
35. Differential sensitivity to resveratrol-induced apoptosis of human chronic myeloid (K562) and acute lymphoblastic (HSB-2) leukemia cells / Luzi C., Brisdelli F., Cinque B. [et al.] // Biochem. Pharmacol.– 2004.– V. 15, № 68 (10).– P. 2019–30.
36. Matsuda H. Antiallergic activity of stilbenes from Korean rhubarb (*Rheum undulatum* L.): structure requirements for inhibition of antigen-induced degranulation and their effects on the release of TNF-alpha and IL-4 in RBL-2H3 cells / Matsuda H., Tewtrakul S., Morikawa T. // Bioorg. Med. Chem.– 2004.– V. 15, № 12 (18).– P. 4871–6.
37. Inhibition of inducible nitric oxide synthase expression by yuccaol C from *Yucca schidigera* roezl / Marzocco S., Piacente S., Pizza C. [et al.] // Life Sci.– 2004.– V. 6, № 75 (12).– P. 1491–501.
38. McCarty M. F. Potential utility of natural polyphenols for reversing fat-induced insulin resistance / McCarty M. F. // Med. Hypotheses.– 2005.– V. 64 (3).– P. 628–35.
39. Megli F. M. Mitochondrial phospholipid bilayer structure is ruined after liver oxidative injury in vivo / Megli F. M., Sabatini K // FEBS Lett.– 2004.– V. 27, № 573 (1–3).– P. 68–72.
40. Mertens-Talcott S. U. Ellagic acid and quercetin interact synergistically with resveratrol in the induction of apoptosis and cause transient cell cycle arrest in human leukemia cells / Mertens-Talcott S. U., Percival S. S. // Cancer Lett.– 2005.– V. 10, № 218 (2).– P. 141–51.
41. Determination of piceid and resveratrol in Spanish wines deriving from Monastrell (*Vitis vinifera* L.) grape variety / Moreno-Labanda J. F., Mallavia R. [et al.] // J. Agric. Food Chem.– 2004.– V. 25, № 52 (17).– P. 5396–403.
42. Nabekura T. Effects of dietary chemopreventive phytochemicals on P-glycoprotein function / Nabekura T., Kamiyama S., Kitagawa S. // Biochem. Biophys. Res. Commun.– 2005.– V. 18, № 327 (3).– P. 866–70.
43. Narayanan N. K. Resveratrol-induced cell growth inhibition and apoptosis is associated with modulation of phosphoglycerate mutase B in human prostate cancer cells: two-dimensional sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis and mass spectrometry evaluation / Narayanan N. K., Narayanan B. A., Nixon D. W. // Cancer Detect. Prev.– 2004.– V. 28 (6).– P. 443–52.

44. Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring / Nikaido Y., Yoshizawa K., Danbara N. [et al.] // *Reprod. Toxicol.*– 2004.– V. 18 (6).– P. 803–11.
45. *Olas B.* Resveratrol protects against peroxynitrite-induced thiol oxidation in blood platelets / *Olas B., Nowak P., Wachowicz B.* // *Cell. Mol. Biol. Lett.*– 2004.– V. 9 (4A).– P. 577–87.
46. *Olas B.* Resveratrol reduces oxidative stress induced by platinum compounds in blood platelets / *Olas B., Wachowicz B.* // *Gen. Physiol. Biophys.*– 2004.– V. 23 (3).– P. 315–26.
47. *Onuki J.* Inhibition of 5-aminolevulinic acid-induced DNA damage by melatonin, N-acetyl-N-formyl-5-methoxykynuramine, quercetin or resveratrol / *Onuki J., Almeida E. A., Medeiros M. H.* // *J. Pineal. Res.*– 2005.– V. 38 (2).– P. 107–15.
48. Resveratrol-induced apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells involves a caspase-independent mechanism with downregulation of Bcl-2 and NF-kappaB / *Pozo-Guisado E., Merino J.M., Mulero-Navarro S.* [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2005.– V. 1.
49. Effect of resveratrol on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice / *Provinciali M., Re F., Donnini A.* [et al.] // *Int. J. Cancer.*– 2005.– V. 1.
50. *Quilez A. M.* Phytochemical analysis and anti-allergic study of *Agave intermixta* Trel. and *Cissus sicyoides* L / *Quilez A. M., Saenz M. T., Garcia M. D.* // *J. Pharm. Pharmacol.*– 2004.– V. 56 (9).– P. 1185–9.
51. Inactivation of NF-kappaB by 3,3'-diindolylmethane contributes to increased apoptosis induced by chemotherapeutic agent in breast cancer cells / *Rahman K. M., Ali S., Aboukameel A.* [et al.] // *Mol. Cancer Ther.*– 2007.– V. 6 (10).– P. 2757–2765.
52. *Ryan L.* Comparison of the apoptotic processes induced by the oxysterols 7beta-hydroxycholesterol and cholesterol-5beta,6beta-epoxide / *Ryan L., O'Callaghan Y. C., O'Brien N. M.* // *Cell. Biol. Toxicol.*– 2004.– V. 20 (5).– P. 313–23.
53. *Schulze K.* Inhibiting effects of resveratrol and its glucoside piceid against *Venturia inaequalis*, the causal agent of apple scab / *Schulze K., Schreiber L., Szankowski I.* // *J. Agric. Food Chem.*– 2005.– V. 26, № 53 (2).– P. 356–62.
54. *Schultz J.* Resveratrol may be a powerful cancer-fighting ally / *Schultz J.* // *J. Natl. Cancer Inst.*– 2004.– V. 20, № 96 (20).– P. 1497–8.
55. (Z)-3,5,4'-Tri-O-methyl-resveratrol, induces apoptosis in human lymphoblastoid cells independently of their p53 status / *Schneider Y., Fischer B., Coelho D.* [et al.] // *Cancer Lett.* – 2004.– V. 10, № 211 (2).– P. 155–61.
56. *Seaver B., Smith J. R.* Inhibition of COX isoforms by nutraceuticals / *Seaver B., Smith J. R.* // *J. Herb. Pharmacother.*– 2004.– V. 4 (2).– P. 11–8.
57. Phytoestrogens in common herbs regulate prostate cancer cell growth in vitro / *Shenouda N. S., Zhou C., Browning J. D.* [et al.] // *Nutr. Cancer.*– 2004.– V. 49 (2).– P. 200–8.
58. Inhibitory effect of epidermal growth factor on resveratrol-induced apoptosis in prostate cancer cells is mediated by protein kinase C-alpha / *Shih A., Zhang S., Cao H. J.* [et al.] // *Mol. Cancer Ther.*– 2004.– V. 3 (11).– P. 1355–64.
59. *Storz P.* Activation loop phosphorylation controls protein kinase D-dependent activation of nuclear factor kappaB / *Storz P., Doppler H., Toker A.* // *Mol. Pharmacol.*– 2004.– V. 66 (4).– P. 870–9.
60. The combination effects of phenolic compounds and fluconazole on the formation of ergosterol in *Candida albicans* determined by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry / *Sun S., Gao Y., Ling X., Lou H.* // *Anal. Biochem.*– 2005.– V. 1, № 336 (1).– P. 39–45.
61. Viniferin Formation by COX-1: Evidence for Radical Intermediates during Co-oxidation of Resveratrol / *Szewczuk L. M., Lee S. H., Blair I. A.* // *J. Nat. Prod.*– 2005.– V. 68 (1).– P. 36–42.
62. Flavonoids and resveratrol as regulators of Ah-receptor activity: protection from dioxin toxicity / *Tutel'yan V. A., Gapparov M. M., Telegin L. Y.* [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.*– 2003.– V. 136 (6).– P. 533–9.
63. *Volpi N.* Separation of flavonoids and phenolic acids from propolis by capillary zone electrophoresis / *Volpi N.* // *Electrophoresis.*– 2004.– V. 25 (12).– P. 1872–8.
64. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans / *Walle T., Hsieh F., DeLegge M.H.* [et al.] // *Drug Metab. Dispos.*– 2004.– V. 32 (12).– P. 1377–82.
65. Resveratrol glucuronides as the metabolites of resveratrol in humans: characterization, synthesis, and anti-HIV activity / *Wang L. X., Heredia A., Song H.* [et al.] // *J. Pharm. Sci.*– 2004.– V. 93 (10).– P. 2448–57.
66. Identification and purification of resveratrol targeting proteins using immobilized resveratrol affinity chromatography / *Wang Z., Hsieh T.C., Zhang Z.* [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 2004.– V. 22, № 323 (3).– P. 743–9.
67. *Yang H.* Two New Hepatoprotective Stilbene Glycosides from *Acer mono* Leaves / *Yang H., Sung S. H., Kim Y. C.* // *J. Nat. Prod.*– 2005.– V. 68 (1).– P. 101–3.
68. Anticancer activity of resveratrol on implanted human primary gastric carcinoma cells in nude mice / *Zhou H.B., Chen J.J., Wang W.X.* [et al.] // *World J. Gastroenterol.*– 2005.– V. 14, № 11 (2).– P. 280–4.

В. Й. Мамчур, Н. А. Мархонь

Фармакологическая характеристика ресвератрола

Статья представляет собой обзор научно-медицинских источников литературы по проблеме фармакологических свойств фитоалексина ресвератрола. На сегодняшний день установлено разностороннее положительное действие ресвератрола на органы и системы органов, что позволяет рассматривать его как биологически активное вещество с перспективными органопротекторными свойствами.

Ключевые слова: ресвератрол, стильбен, антиоксидант, антиагрегационное действие, противоопухолевое действие

V. Y. Mamchur, N. A. Markhon

Pharmacological characteristic of resveratrol

The article represents the review of scientific and medical sources of literature on the problem of pharmacological properties of phytoalexin resveratrol. Nowadays, the diversified positive action of resveratrol on organs and systems of organs is established, that allows to consider it as biologically active substance with perspective organoprotective properties.

Keywords: resveratrol, stilbene, antioxidant, antiaggregative action, antitumor effect

Надійшла: 31.05.2012 р.

Контактна особа: Мархонь Наталя Олександрівна, викладач, кафедра медичної біології, фармакогнозії та ботаніки, Дніпропетровська державна медична академія, вул. Дзержинського, б. 9, м. Дніпропетровськ, 49044. Тел.: (50) 858-75-67. E-mail: tanana8@mail.ru

Хронізація болю

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: гострий і хронічний біль, стрес

Біль є найчастішою скаргою, із приводу якої люди звертаються до лікаря. Майже кожен із нас відчував головний біль, отримував опіки, порізи та інші больові відчуття протягом життя. Тому проблема болю та знеболення з давніх часів привертала увагу людей. За даними ВООЗ у розвинених країнах світу біль за масштабами свого поширення цілком порівнянний з пандемією. Міжнародна асоціація з вивчення болю визначає її як «неприємне сенсорне й емоційне відчуття (переживання), пов'язане з таким, що відбувся або потенційним пошкодженням, або описується в термінах такого».

Крім принципової класифікації болю на гострий і хронічний, існує безліч інших класифікацій. Для неврологів дуже важлива класифікація, що передбачає виділення ноцицептивного, нейропатичного та психогенного болю. У нормі існують гармонійні взаємини між ноцицептивною (та, що проводить больову аферентацію) і антиноцицептивною (пригнічує больову аферентацію, що не виходить за фізіологічно допустимі межі інтенсивності) системами. Така рівновага може бути порушена за рахунок короткочасної, але інтенсивної ноцицептивної аферентації або помірної, але тривалої ноцицептивної аферентації, що призводить до зміни функціонального стану (підвищеної реактивності) больової системи, що дає початок патофізіологічним змінам [1].

Тканинне пошкодження генерує синтез метаболітів арахідонової кислоти, розщеплення попередників брадікініну та вивільнення пептидів з С-волокон [2], таких як субстанція Р (SP) і кальцитонін ген-споріднений пептид. Медіатори, що вивільняються з пошкоджених тканин, сприяють

збільшенню вмісту серотоніну, іонів калію та водню, які, у свою чергу, активують і підвищують чутливість нейрональної системи вузла заднього корінця спинного мозку, нейронів задніх рогів спинного мозку, периферичних закінчень (феномен периферичної сенситизації) і викликають вазодилатацію та полум'яне просочування, яке клінічно проявляється локальною припухлістю та болем [3]. Тривалість цих процесів дозволяє виділити гострий і хронічний біль. Гострий біль – необхідний біологічний пристосувальний сигнал щодо можливого пошкодження. Розвиток гострого болю пов'язаний, як правило, з певними больовими подразненнями поверхневих або глибоких тканин. Гострий біль – не тільки прояви болю, а також сигнал небезпеки, основу якого становить місцевий патологічний процес, пов'язаний, наприклад, із травмою, запаленням, інфекцією і т. ін. Гострий біль зменшується під впливом анальгетиків [4]. Хронічний біль – зовсім інша категорія. Він відрізняється від гострого болю не тільки своєю тривалістю, але й патогенезом, клінічними проявами, а також лікуванням і прогнозом. Хронічний біль триває більше 3–6 місяців, тобто триваліше, ніж звичайний період загоєння тканин, нерідко носить більш дифузний характер. Хронічний біль втрачає своє корисне сигнальне значення. Він ніби «відривається» від місцевих патологічних процесів, що викликають гострий біль, та починає існувати вже за своїми закономірностями [5, 6]. Останніми роками було встановлено, що в генезі хронічного болю серед інших умов, велику роль відіграє психогенний фактор. Якщо гострий біль справедливо розглядається як симптом, то хронічний біль може набувати рис хвороби («біль як хвороба»), що проявляється не самим лише болем, але й вегетатив-

ними, емоційними та іншими психічними порушеннями, формуванням неадаптивної больової поведінки [1, 7].

Стресові події, що передували появі болю – один із сильно діючих факторів хронізації болю. Багато дослідників вважають, що не стільки власне біль, скільки очікування, що біль це прояв небезпечного недіагностованого захворювання, викликає депресію. Основою депресивних станів є функціональний дефіцит моноамінів (норадреналіну й серотоніну). Обидва нейромедіатори – серотонін і норадреналін відіграють значну роль як у модуляції настрою, так і у відчутті болю. Вважають, що серотонінергічна та норадренергічна медіації в головному мозку можуть бути асоційовані з депресією [8]. На фізіологічному рівні хронічний біль викликає поширену та деструктивну стресорну відповідь, що характеризується нейроендокринною дисрегуляцією, втому, дисфорією, міалгією, порушенням фізичної та психічної діяльності. Думка про те, що певний вид болю не піддається контролю, веде до стресу та страждань. Страждання спричинені очікуванням чогось неприємного, незручного, що несе загрозу, пошкодження, або відчуття (переживання з приводу порушення власної цінності) інвалідності [9]. Багато хто вважає, що біль і стрес є виключно суб'єктивним, приватним переживанням. Пошкодження тканини викликає больову імпульсацію. Периферичні та центральні механізми можуть посилювати больову імпульсацію (за механізмом сенситизації). Пошкодження тканини може викликати ноцицептивний, нейропатичний біль або обидва види болю одночасно. Запалення та повторна імпульсація сенситизують як периферичні нерви, так і нервові провідники спинного мозку, знижуючи больовий поріг. Певний інгібуючий вплив надають структури середнього мозку. Сигнали, що надходять до таламокортикальних шляхів, сигналізують про небезпеку (у зв'язку з травмою). Активність у спиноталамічних і мостогіпоталамічних шляхах діє як стресор, збуджує паравентрикулярне ядро гіпоталамуса й таким чином ініціює складну, коротко-

часну нейроендокринну відповідь (стресорну реакцію) у гіпоталамо-гіпофізарно-адреналовій системі. Тривале збереження (продовження) ноцицептивного або нейропатичного впливу може викликати зрив нейроендокринної регуляції (дисрегуляцію ендокринної функції). Це відбувається частково через те, що глюкокортикоїди є катаболіками та споживають фізіологічні ресурси. Крім того, надлишок кортизолу в циркулюючій крові може пошкоджувати гіпокампульні нейрони й прискорювати процеси старіння в певних відділах мозку [10, 11].

У регуляції стресорної реакції велику роль відіграє імунна система. Поряд з ідентифікацією та знищенням чужорідних тіл вона може функціонувати як сенсорний орган, дифузно розповсюджений по організму, і повідомляти мозку про події, пов'язані із травмою або пошкодженням. Між мозком та імунною системою існує двостороння комунікаційна мережа. Ключовими «гравцями» імунної системи є цитокіни, такі як інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6, макрофаги, інші біологічно активні речовини. Цитокіни діють через активацію блукаючого нерва. Параганглії, що оточують блукаючий нерв, мають безліч рецепторів, споріднених до інтерлейкіну-1. Цитокіни можуть порушувати (хоча й опосередковано) аференти блукаючого нерва, що закінчуються в одному з головних контролюючих центрів вегетативної нервової системи [12–14]. Мозок контролює імунну систему через симпатичну нервову й гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову системи, й іноді генерує стан хвороби. Гіпофіз вивільняє пептиди, пов'язані з пропіомеланокортином (такі як АКТГ і б-ендорфін). Оскільки клітини та органи імунної системи мають рецептори, що є спорідненими до цих гормонів, вони можуть відповідати й на гуморальні месенджери центрального походження. Імунна система реагує на вплив (інформацію) від медіаторів ЦНС. Через цей механізм стресор може викликати ряд патофізіологічних і поведінкових змін, які людина сприймає як хворобу. Поява «нездужання» характерна для дезадаптивної

реакції на стрес у хворих із хронічним болем. Хронічний біль, навіть коли його патофізіологія невідома, обростає безліччю супутніх розладів, таких як хронічна втома, порушення сну, необхідність у додатковому відпочинку й виключення з активної діяльності, компрометація імунної діяльності, погіршення настрою. Такий стан може призвести до хибного кола стресу, депресії, інвалідності та хронізації болю [15, 16]. Основою хронічного болю може бути патологічний процес у соматичній сфері, а також первинна або вторинна дисфункція периферичної або центральної нервової системи. Тому іноді несвочасне і неадекватне лікування гострого болю може стати основною причиною його трансформації на хронічний. У ситуації хронізації болювого стану нейрохімічні процеси, що відбуваються на рівні клітини, набувають стійкі функціональні зміни, що стосуються іонної рівноваги й мембранного потенціалу. Різні метаболічні процеси продукують зміни функціонального стану нейронів, які можуть тривати секунди, хвилини або години. Тривалі або навіть перманентні зміни супроводжуються метаболічними процесами, що впливають на експресію генів раннього реагування, які, у свою чергу, активують гени пізнього реагування (генні нейропептиди), сприяючи «запам'ятовуванню» подій [17, 18].

Радикулопатії та біль у спині найчастіше призводять до хронізації болю. Болю в спині передують формування м'язово-тонічного болювого синдрому, пов'язаного з сенситизацією алгогенних рецепторів. Сенситизовані ноцицептори стають джерелом посиленої аферентної імпульсації, внаслідок якої відбувається підвищення збудливості ноцицептивних нейронів у структурах спинного й головного мозку. Підвищення збудливості ноцицептивних нейронів у ЦНС неминуче викликає рефлекторну активацію мотонейронів у відповідних сегментах спинного мозку й скорочення м'язів. Тривале напруження м'язів через механізм нейрогенного запалення сприяє появі локусів хворобливих м'язових ущільнень, ще більше підсилюючи аферентний потік больо-

вих імпульсів до певних структур ЦНС. М'яз сам стає джерелом болю. Це порочне коло відіграє важливу роль у хронізації болю [19, 20]. Тривалий та інтенсивний больовий сигнал сприяє вторинній гіпералгезії (феномен «роздування») і, як наслідок, персистенції болю, його хронізації [21]. Хронічний щоденний головний біль являє собою синдром, що включає різні первинні та вторинні головні болі. Найчастішими формами хронічного головного болю є мігрень, хронічний головний біль напруги. Серед чинників хронізації головного болю описані ожиріння, жіноча стать, часті головні болі (більш ніж 1 раз на тиждень), надмірне вживання препаратів (більше 10 днів на місяць) і емоційний стрес. У більш ніж половини пацієнтів з хронічним головним болем виявляється порушення сну й розлади настрою депресивного та тривожного характеру. Припускають два основних механізми, що призводять до хронізації різних форм головного болю – сенситизація ноцицептивних структур і зниження активності антиноцицептивних відділів ЦНС [22, 23]. Факторами ризику виникнення хронічного болю після хірургічного втручання є: тип операції (так, наприклад, хронічний біль набагато частіше виникає після великої ампутації кінцівки, ніж після абдомінальної гастректомії), наявність тривожності, ступінь соматизації й характер реакції на біль. При післяопераційному болю, на відміну від болю при запаленні, має місце сенсibiliзація нервових закінчень, що веде до спонтанного порушення нервових волокон та підтримує постійну больову активність спинного мозку після хірургічного втручання. Припускають взаємозв'язки між гіперчутливістю до механічних подразнень в області рани після операції, що веде до хронізації болю. [24].

Формування хронічного болювого синдрому в області малого таза відбувається в результаті конвергенції трьох патологічних процесів: зниження больової чутливості, виникнення стійких генераторів патологічної полімодальної аферентної імпульсації; стійких порушень аферентної імпульсації. У резуль-

таті відбувається розбалансування впливу медіаторів на клітинному рівні, що супроводжується підвищенням умісту простагландинів, та неминуче пригнічує активність прогестерону. Саме тому біль в області малого таза супроводжують ендокринні порушення, розлади гормонального гомеостазу, що призводять до гіперпластичних процесів [25, 26]. Крім того, важливим аспектом є порушення мікроциркуляції на тлі венозного застою в матці та її придатках, чому сприяє варикозне розширення вен таза [27, 28].

Найпоширенішим серед ускладнень герпетичної інфекції вважається постгерпетична невралгія – настійливі болі в областях, порушених герпетичною інфекцією після загоєння шкіри [29, 30]. У частини хворих біль може тривати кілька років і навіть протягом усього життя. Затяжний важкий характер захворювання із тривалим больовим синдромом сприяє формуванню розладів психіки [31]. Патолофізіологічною основою хронізації невропатичних больових синдромів є порушення генерації та проведення ноцицептивного сигналу в нервових волокнах, а також механізмів контролю збудливості ноцицептивних нейронів у структурах спинного й головного мозку [32, 33]. Серед широкого спектра інфекційних захворювань, з ризиком хронізації, особливе місце займають інфекції з локалізацією в межах конкретного органу або тканини: інтраканальні інфекційно-запальні процеси; інфекції сечовивідних шляхів (хронічний пієлонефрит, хронічний простатит, хронічний цистит тощо); респіраторні захворювання інфекційної природи (хронічна обструктивна хвороба легень, пневмонії, бронхіти тощо); інфекційно-запальні захворювання серця (хронічний міокардит і ендокардит); інші види інфекційних патологій [31]. У хронізації таких захворювань, розвитку ускладнень та формуванні асоційованої імунопатології ключове місце належить патогенному потенціалу інфекційного збудника, особливостям імунореактивності хворого [32, 33].

Важливу роль у патогенезі та хронізації хронічних рецидивуючих інфекційних захворювань відіграють первин-

ні та суперінфікуючі фактори. Різні патогени, кооперуючись між собою, утворюють мікробні асоціати, що призводять до розширення спектра їхніх сукупних патогенних властивостей, відсутніх серед мікробних монокультур. У процесі еволюції мікроорганізми набули власні молекулярні інструменти, що дозволяють їм уникати імунної відповіді, нівелювати її або ж вносити зміни, проявляючи при цьому резистентність [33, 34]. За таких умов імунна відповідь або не розвивається, або спрацьовує частково, даючи поштовх розвитку синдрому постінфекційного вторинного імунodefіциту або формуванню постінфекційного аутоімунного синдрому в поєднанні з постінфекційним вторинним імунodefіцитом. За таких умов патогенні мікроорганізми можуть бути нечутливі до дії антибактеріальних засобів. Крім того, перехід певної групи мікроорганізмів у латентну форму є способом хронізації інфекційного захворювання без розвитку імунної відповіді [35].

У результаті чисельних досліджень встановлено, що при переході гострого болю в хронічний домінуючу роль відіграють психогенні фактори (стрес, депресія), залучення в гострий процес NMDA-рецептора, який при виникненні хронічного болю є рецептором першорядної важливості (зміна процесів поляризації й деполяризації клітинних мембран, а також нейропластичні зміни в корі головного мозку – центральна сенситизація [35–37]). Суттєвий внесок у розвиток хронізації болю вносять діагностичні помилки та неадекватне знеболювання гострого болю. Кожний вид хронічного болю має свої клінічні особливості, зумовлені походженням і механізмом його виникнення, локалізацією, індивідуальними властивостями особистості хворого, впливом соціальних та інших факторів. Тому підбір адекватної терапії при хронічних больових синдромах є важливим для практичного лікаря. Вважається, що трансформація гострого болю в хронічний відбувається протягом 6 місяців, що дає час для проведення специфічної аналгетичної терапії. Фармакотерапія гострих і хронічних больових синдро-

мів відрізняється. Для фармакотерапії гострих больових синдромів різної природи використовують ненаркотичні та наркотичні анагететики, а також анестетики з різним ступенем знеболюючого ефекту, поєднуючи їх у випадку необхідності з ад'ювантною терапією. Хронічний біль потребує інших терапевтичних підходів. У таких випадках, крім місцевих анестетиків, опіатів, комбінованих препаратів, ширше застосовують антидепресанти, антиковальсанти, у тому числі останнього покоління,

блокатори NMDA-рецепторів, а також нейростимулятори та інші методи лікування. Нерозуміння та незнання патологічних процесів, що відбуваються в нервовій системі при хронічному болю, призводить до надання несвоєчасної та/або неадекватної медичної допомоги, на яку потребують пацієнти з гострим та хронічним больовим синдромом. Без ідентифікації патофізіологічних механізмів неможливо підібрати оптимальну стратегію лікування пацієнтів з болем.

1. Кукушкин М. Л. Общая патология боли / М. Л. Кукушкин, Н. К. Хитров.– М.: Медицина, 2004.– 144 с.
2. Данилов А. Б. Нейропатическая боль / А. Б. Данилов, О. С. Давыдов.– М.: Боргес.– 2007.– С. 32–55.
3. Chronic pain: a population – based study / A. Neville, R. Peleg, Y. Singer [et al.] // *Isr Med Assoc J.*– 2008.– № 10.– Р. 676–80.
4. Melzak R. From the gate to neuromatrix / R. Melzak // *Pain.*– 1999.– № 6.– Р. 121–126.
5. Алексеев В. В. Боль. Болезни нервной системы / Алексеев В. В., Яхно Н. Н. // *Рук-во для врачей*, Т. 1.– 2005.– С. 106–125.
6. Shipton E. A. Pain acute and chronic / E. A. Shipton.– Witwatersrand University Press, Johannesburg, 1993.– 299 p.
7. Кукушкин М. Л. Общая патология боли / М. Л. Кукушкин, Н. К. Хитров.– М.: Медицина, 2004.– 141 с.
8. Meana M. The meeting of pain and depression: comorbidity in women / M. Meana // *Can J Psychiatry.*– 1998.– V. 43, № 9.– Р. 893–899.
9. Cassell E. J. The nature of suffering and the goals of medicine / E. J. Cassell // *N Engl J Med.*– 1982.– V. 18., № 306 (11).– Р. 639–645.
10. Acceptance and change in the context of chronic pain/ L. Mc Cracken, J. Carson, C. Eccleston, F. Keefe // *Pain.* 2004.– V. 109, № 1–2.– Р. 4–7.
11. Влияние ИЛ-1 β на поведение крыс в условиях слабой стрессорной нагрузки при тестировании в открытом поле / С. С. Перцов, Е. В. Коплик, А. С. Симбирцев [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.*– 2009.– Т. 148, № 11.– С. 275.
12. Компендіум 2007 – лікарські препарати / За ред.. В. М. Коваленка, О. П. Вікторова.– К.: МОРИОН, 2007.– 2270 с.
13. Щокіна К. Г. Експериментальне вивчення протисудомної дії рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 / К. Г. Щокіна, С. Ю. Штриголь, О. М. Іщенко // *Клінічна фармація.*– 2010.– Т. 14, № 2.– С. 122–126.
14. Данн А. Механизмы сигнальной трансдукции цитокинов в мозге / Данн А., Визорек М., Свиргил А. // *Матер. Междунар. симпози. «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии»*, Санкт-Петербург, Россия, 16-19 июня 2009 г.– СПб, 2009.– 664 с.
15. Loeser J. D. Chapter 2. Pain as a disease / Loeser J. D. // *Handbook of Clinical Neurology.*– 2006.– V. 81.– Р. 11–20.
16. Chapman C. R. Suffering: the contributions of persistent pain / Chapman C. R., Gavrin J. // *Lancet.*– 1999.– V. 353, № 9171.– Р. 2233 –7.
17. Крыжановский Г. Н. Центральные механизмы патологической боли / Г. Н. Крыжановский // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.*– 1999.– № 99.– С. 4–7.
18. Кукушкин М. Л. Механизмы возникновения острой боли и хронических болевых синдромов / М. Л. Кукушкин, В. К. Решетняк // *Materia Medica.*– 1997.– № 3 (15).– С. 5–22.
19. Зозуля И. С. Миофасциальный болевой синдром: диагностика, лечение / И. С. Зозуля, А. Б. Бредихин.– *Электронный ресурс. Доступ до файлу (<http://education.umj.com.ua/nevrologiya/miofascialnyj-bolevoj-sindrom-diagnostics-lechenie.html>)*
20. Чичасова Н. В. Воспалительный болевой синдром при заболеваниях позвоночника и суставов / Чичасова Н. В. // *Consilium medicum.Ukraina.*– 2008.– Т. 2, № 11.– С. 4–9.
21. Алексеев В. В. Ранние и отдаленные результаты лечения мелоксикамом болей в спине при остеоартрозе / В. В. Алексеев, А. В. Алексеев // *Consilium medicum.Ukraina.*– 2008.– Т. 2, № 2.– С. 20–24.
22. Olesen J. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist BIBN4096BS is effective in the treatment of migraine attacks / J. Olesen, H-C.Diener, I-W. Husstedt // *N. Engl. J. Med.*– 2004.– V. 350.– Р. 1104–1140.

23. Levy M. J. Octreotide is not effective in the acute treatment of migraine / M. J. Levy, M. S. Matharu, R. Bhola // *Cephalagia*.– 2005.– V. 25.– P. 48–55.
24. Бутров А. В. Современные подходы к фармакотерапии послеоперационной боли с применением ненаркотических анальгетиков в травматологии и ортопедии / А. В. Бутров, Е. Н. Кондрашенко, А. Б. Бут-Гусаим [и др.] // *Consilium medicum.Ukraina*.– 2010.– Т. 4, № 4.– С. 17–19.
25. Безнощенко Г. Б. Неоперативная гинекология.– М.: Медицинская книга, 2001.– 222 с.
26. Gambone J. C. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceeding of an expert panel consensus process / J. C. Gambone, B. S. Mittmann, M. G. Munro [et al.] // *Fertil Steril*.– 2002.– V. 78, № 5.– P. 234–239.
27. Саидова Р. А. Болевой синдром в гинекологии / Р. А. Саидова // *PMЖ*. –1999.– Т. 7, № 18.– Электронный ресурс. Доступ до файла (http://rmj.ru/articles_1966.htm)
28. Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms Second Edition / Ed. H. Mersekey, N. Bogduk.– 1994.– 240 p.
29. Dworkin R. H. The epidemiologi end natural history of herpes zoster and postherpetic neuralgia / Dworkin R. H.;Schmader K. E. // *Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia*. 2nd (Watson,CPN.; Gershon, AA., eds).– 2001.– Revised and Enlarged Edition.11. Amsterdam: Elsevier; P. 39–64.
30. Cunningham A. L. Dworkin R. H. The management of postherpetic neuralgia // *BMJ*.– 2000.– V. 321.– P. 778–779.
31. Микробный пейзаж и его место в развитии хронически рецидивирующих инфекционных заболеваний / Ж. А. Табаксоева, М. М. Агиров, Н. Е. Черепяхина [и др.] // *Российский мед. журнал*.– 2011.– № 6.– С. 53–55.
32. Современные аспекты иммунопатогенеза и иммунокоррекции у больных с внутричерепными инфекционно-воспалительными осложнениями / С. В. Сучков, С. В. Благовещенский, Л. И. Винницкий [и др.] // *Аллергол. и иммунол.*– 2004. – Т. 5, № 2.– С. 323–330.
33. Постинфекционный аутоиммунный синдром: особенности патогенеза и современные протоколы клинической иммуногенодиагностики / Н. А. Мухин, И. Л. Вострикова, М. А. Пальцев [и др.] // *Тер. Арх.*– 2007.– Т. 79, № 4.– С. 71–76.
34. Coombes B. C. Erett evasive maneuvers bacterial proteins to avoid innate immune responser / B. C. Coombes, Z. Y. Vaide, B. Finlay // *Curr. Biol*.– 2004.– V. 14.– P. R856–R867.
35. Urinary tract infection due to *Staphylococcus lugdunensis* in a healthy child / M. Casanova-Roman, A. Sanchez-Porto, M. Casanova-Bellido [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis*.– 2004.– V. 36, № 2.– P. 149–150.
36. Millan M. J. The induction of pain: an integrative review / Millan M. J. // *Prog. Neurobiol*.– 1999.– V. 57 (1).– P. 1–164.
37. Neurobiology of pain / Pace M. C., Mazzariello L., Passavanti M. B. [et al.] // *J. Cell Physiol*.– 2006.– V. 209 (1).– P. 8–12.

З. П. Омеляненко, О. Е. Ядловский, Т. А. Бершова, В. С. Хоменко **Хронизация боли**

В обзоре рассмотрены механизмы формирования хронической боли. Приведены данные литературы по проблеме перехода острой боли в хроническую при различных болевых синдромах.

Ключевые слова: острая и хроническая боль, стресс

Z. P. Omeljajnenko, O. E. Iadlovskiy, T. A. Bershova, V. S. Khomenko **Development of acute pain syndrome into chronic pain**

There were reviewed scientific sources devoted to the problem of the transition of different acute pain syndromes into chronic pains and some their mechanisms.

Key words: acute pain and chronic pain, stress

Надійшла: 11.06.2012 р.

Контактна особа: Омеляненко З. П., канд. мед. наук, відділ фармакології протизапальних та анальгезуючих засобів, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», б. 14, вул. Ежена Потье, м. Київ. Тел.: 044 456 78 64.

Н. В. Добреля, О. С. Хромов, А. І. Соловійов

Особливості антигіпертензивної дії фосфатидилхолінових ліпосом при артеріальній гіпертензії різного генезу

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: артеріальна гіпертонія, вазоренальна гіпертензія, спонтанно гіпертензивні щури, 18-β-гліциретинова кислота, ендотеліальна дисфункція, фосфатидилхолінові ліпосом

Не зважаючи на постійне вдосконалення методів діагностики й лікування, артеріальна гіпертонія (АГ) залишається значною проблемою сучасної медицини.

У попередніх дослідженнях на деяких моделях артеріальної гіпертензії нами було продемонстровано наявність гіпотензивної дії фосфатидилхолінових ліпосом (ФХЛ) [1–3]. У результаті цих досліджень нами було зроблено припущення, що антигіпертензивна дія ліпосом виявляється у випадках, коли провідною ланкою патогенезу є ендотеліальна дисфункція, як, наприклад, при спонтанній гіпертензії щурів або після дії іонізуючого випромінювання. У зв'язку з цим, безперечний інтерес становило вивчення антигіпертензивної активності фосфатидилхолінових ліпосом на ще одній моделі артеріальної гіпертензії, так званій вазоренальній (нирковій) гіпертензії (ВРГ). Розвиток ВРГ, згідно з сучасними уявленнями, пов'язаний з порушеннями як центральних, так і локальних механізмів регуляції артеріального тиску, до яких відноситься також дисфункція ендотелію [4, 5].

Мета дослідження – порівняльна оцінка гіпотензивного ефекту ФХЛ при їхньому одноразовому введенні щурам на різних моделях артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 43 білих щурах-самцях з масою тіла 220 ± 12 г. Усі щури методом випадкової вибірки були розподілені на 4 групи: 1 – щури з моделлю вазоре-

нальної гіпертензії (ВРГ), яким через 9 тижнів після операції внутрішньоочеревинно одноразово вводили фосфатидилхолінові ліпосоми ($n = 10$); 2 – щури з моделлю АГ, отриманої шляхом блокування контактів між ендотелієм і гладенькими м'язами судинної стінки, яким на 22 добу експерименту внутрішньоочеревинно вводили фосфатидилхолінові ліпосоми (БГК, $n = 15$). Для кожної моделі патологічного процесу були створені групи контрольних тварин: для тварин з вазоренальною гіпертензією – нормотензивні хібнооперовані щури (НТ_{хоц}, $n = 10$), для тварин з другою моделлю артеріальної гіпертензії – нормотензивні щури, яким вводили відповідну кількість дистильованої води ($n = 8$). Третьою моделлю були спонтанно гіпертензивні щури (СГЩ, $n = 6$), з систолічним артеріальним тиском $164,2 \pm 1,1$ мм рт. ст., яким одноразово внутрішньоочеревинно вводили суспензію фосфатидилхолінових ліпосом.

Усі тварини знаходились на стандартному раціоні віварію та мали необмежений доступ до води. Розподіл тварин по групах здійснювався методом випадкової вибірки. Маніпуляції проводили відповідно до Закону України про захист тварин від жорстокого поводження № 3447-IV [5] і Європейської Конвенції з захисту хребетних тварин [7].

Оперативні втручання (о/в) проводили під внутрішньоочеревинним хлоралозо-уретановим (1/10) наркозом із розрахунку 50 мг уретану на 100 г маси тіла. Тварин виводили з експерименту шляхом введення летальної дози уретану (4 г/кг маси тіла, внутрішньовенно).

Ниркову гіпертензію створювали за схемою «одна нирка – один затиск», при цьому використовували екстраперитонеальний доступ до нирок. Після препарування м'яких тканин і м'язів

нирки виводили в рану, одну з них видаляли, а на артерію іншої нирки накладали затискач із нержавіючої сталі зі стандартним просвітом 0,15 мм [8, 9]. Подальші дослідження проводили через 9 тижнів після операції.

Для роз'єднання міоендотеліальних контактів щоденно протягом 21 доби внутрішньошлунково (через зонд) вводили 18-β-гліциретинову кислоту (БГК) у вигляді 3 % водної суспензії з розрахунку 0,15 мг/кг [10].

Неінвазивне вимірювання систолічного артеріального тиску (АТ_{сис}) проводили за допомогою комплексу «Sphygmomanometr S-2» (HSE, Німеччина).

У дослідях застосовували реактиви фірми «Sigma» (St. Louis, MO, США).

Як джерело фосфатидилхолінових ліпосом використовували фармакологічний препарат Ліпін («Біолік», Україна) у дозі 30 мг/кг.

Отримані дані обробляли за допомогою програми «OriginPro 7,5» (OriginLab Corp., США). Результати наводили у вигляді середньоарифметичних величин ± похибки середньоарифметичних величин. Порівняння параметрів цих величин проводили за допомогою t-теста Стюдента для непарних вимірів. Відмінності вважали статистично достовірними, якщо величина P була меншою ніж 0,05.

Результати та їх обговорення. *Вазоренальна гіпертензія.* Величини артеріального тиску, виміряного в хвостовій артерії, у всіх нормотензивних щурів достовірно не відрізнялися. Після оперативного втручання (о/в), зробленого з метою моделювання вазоренальної гіпертонії, величина систолічного артеріального тиску значно збільшувалася. Через 9 тижнів після

о/в його величина була майже вдвічі більшою, ніж у хибнопрооперованих нормотензивних щурів (таблиця).

Роз'єднання міоендотеліальних контактів. При внутрішньошлунковому введенні суспензії 18-β-гліциретинової кислоти в тварин спостерігали суттєве підвищення артеріального тиску, починаючи з 7-го дня. Через 21 день після початку введення БГК АТ_{сис} зростав з $114,2 \pm 2,2$ до $141,7 \pm 2,5$ мм рт. ст.; $P < 0,01$; $n = 6$ (рис. 1). Суттєвих змін рівня АТ у групі контрольних тварин протягом усього періоду виконання експерименту виявлено не було.

Вплив ліпосом. Введення фосфатидилхолінових ліпосом нормотензивним тваринам контрольних груп не викликало достовірного зниження величини систолічного артеріального тиску, що не суперечить наведеним раніше даним щодо відсутності значимих змін інтегральних параметрів центрального кровообігу при введенні суспензії ФХЛ [11].

На рисунку 2 представлено динаміку змін величини АТ_{сис} у тварин з різними моделями артеріальної гіпертензії при одноразовому введенні суспензії фосфатидилхолінових ліпосом у дозі 30 мг/кг. Так, через 15 хв після введення ФХЛ артеріальний тиск у спонтанно гіпертензивних тварин достовірно знижувався, а максимальний антигіпертензивний ефект спостерігали через 30 хв. На цей час величина АТ_{сис} складала $121,3 \pm 4,4$ мм рт. ст., що достовірно нижче порівняно з початковою величиною ($164,2 \pm 1,1$ мм рт. ст., $P < 0,001$; $n = 9$). Гіпотензивну дію ФХЛ спостерігали протягом 322 ± 10 хв.

У тварин з моделлю вазоренальної гіпертензії введення ліпосом також призводило до зниження артеріального тиску через 30 хв від $179,3 \pm 11,1$

Таблиця

Величини артеріального тиску в нормотензивних щурів і тварин з вазоренальною артеріальною гіпертензією

Період спостереження	Статистичні показники	АТ _{сис} (мм рт. ст.)	
		НТ _{хвощ} (n = 10)	ВРГЩ (n = 10)
Початкові величини (до о/в)	M ± m P	98,6 ± 7,2	96,3 ± 6,5 > 0,05
Через 9 тижнів після о/в	M ± m P	94,1 ± 8,6	187,1 ± 13,7 < 0,001

Примітка. P – статистична значущість відмінностей між групами тварин.

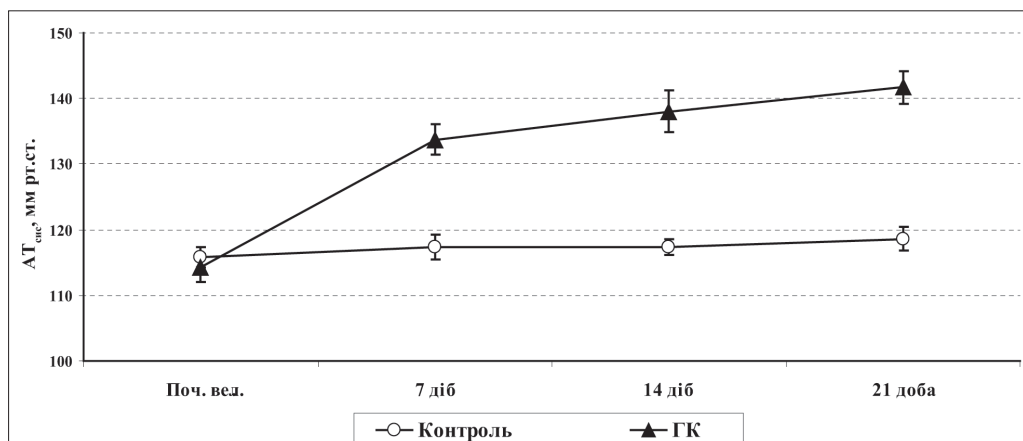


Рис. 1. Вплив введення 18- β -гліциретинової кислоти на артеріальний тиск у ненаркотизованих щурів:

○ – АТ_{сис} у щурів контрольної групи (n = 8);

▲ – АТ_{сис} у щурів, яким внутрішньошлунково вводили 18- β -гліциретинову кислоту (n = 15).

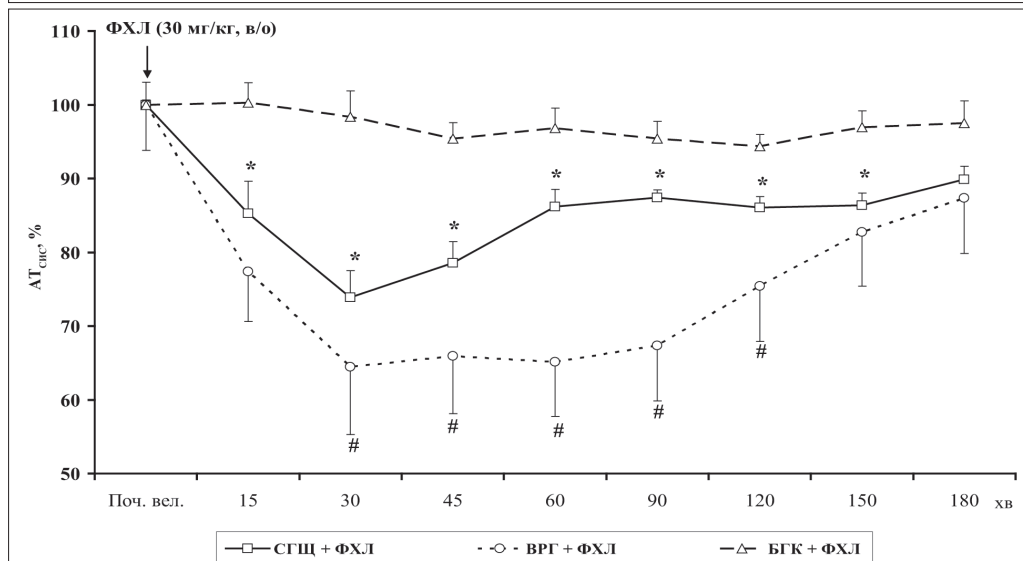


Рис. 2. Вплив одноразового введення ФХЛ (30 мг/кг) на зміни артеріального тиску в спонтанно гіпертензивних щурів (СГЩ), щурів з гіпертензією, індукованою введенням 18- β -гліциретинової кислоти (БГК), та з вазоренальною гіпертензією (БРГ). За 100 % прийнято величину параметра перед уведенням ліпосом.

до $115,6 \pm 10,6$ мм рт. ст. ($P < 0,001$; $n = 10$). Тривалість гіпотензивного ефекту при використанні цієї моделі артеріальної гіпертензії складала 98 ± 6 хв. Ця величина була вірогідно меншою, ніж при використанні попередньої моделі.

При відтворенні модельної патології за допомогою внутрішньошлункового введення 18- β -гліциретинової кислоти одноразове введення ФХЛ не супроводжувалося статистично достовірними змінами артеріального тиску.

В організмі контроль рівня артеріального тиску забезпечується складною багатоступінчастою системою регуляції. Незалежно від основного етіологічного чинника, розвиток артеріальної гіпертензії можливий при порушенні співвідношення трьох гемодинамічних показників: серцевого викиду, загального периферичного опору судин і об'єму циркулюючої крові. Зміни цих величин у більшості випадків пов'язані з функціональним станом ендотелію [12].

Провідна роль у патогенезі артеріальної гіпертензії як у тварин з генетично детермінованою, так і в тварин з вазоренальною артеріальною гіпертензією більшістю авторів відводиться ендотеліальній дисфункції, яка може бути її причиною, і механізмом подальшої підтримки високого тиску крові у великому колі кровообігу [13–16].

На відміну від перших двох моделей, тривале введення 18- β -гліцеринової кислоти, блокуючи передачу стимулюючого (релаксуючого) сигналу на гладенькі м'язи судин, не впливає на секреторну функцію ендотелію [17]. Існує ще один механізм гіпертензивної дії БГК: вона в 2–4 рази підвищує синтез стероїдів у наднирникових залозах, провокуючи підвищення вмісту натрію в плазмі крові й затримку рідини в судинному руслі [18]. Інакше кажучи, за цих умов функціональна активність самих ендотеліоцитів незмінна. Цим можна пояснити відсутність гіпотензивного ефекту при одноразовому введенні ФХЛ. Разом з тим, курсове введення ФХЛ при даній моделі приводило до нормалізації величини артеріального тиску [19].

Обговорюючи антигіпертензивну дію фосфатидилхолінових ліпосом за умов використаних моделей патологічного процесу, слід розглянути можливі механізми такого ефекту.

Існують докази відновлення функціональної активності ендотелію при наступних процесах: генетично детермінованій гіпертензії [20], тотальному іонізуючому опроміненні [21], ішемії [22]. Одним з провідних механізмів порушення регуляції тону судин при цих процесах є дисфункція ендотелію, і саме ендотеліопротекторні властивості

ФХЛ можуть лежати в основі їхньої антигіпертензивної дії.

На користь цього свідчить і такий факт: при артеріальній гіпертензії, перебіг якої, як правило, супроводиться окиснювальним стресом різного ступеня вираженості [23], пригнічується продукція макроергічних сполук (АТФ) [24]. Одночасно з цим спостерігається пошкодження клітинних мембран за рахунок деградації фосфоліпідів її зовнішнього (з більшою концентрацією фосфатидилхоліну) та внутрішнього шарів [25–27]. Раніше нами було показано збереження нормального вмісту макроергічних сполук і енергетичного заряду кардіоміоцитів за умов окиснювального стресу під впливом фосфатидилхолінових ліпосом [28]. Крім того, ФХЛ мають тропність до негативно заряджених пошкоджених мембран [29], а фосфоліпід ліпосом має здатність вбудовуватися в пошкоджену мембрану [30], що призводить до відновлення процесів енергетичного метаболізму в клітині.

Таким чином, у проведених нами експериментах гіпотензивний ефект ФХЛ при їхньому одноразовому введенні проявлявся в тварин із спонтанною гіпертензією та в щурів з ренальною гіпертензією, тобто в тих випадках, коли гіпертензія переважно була зумовлена порушенням функціональної активності ендотелію, і був відсутній у щурів з гіпертензією, викликану введенням 18- β -гліцеринової кислоти, яка практично не впливає на функціонування ендотеліальних клітин. Тому з високим ступенем імовірності можна стверджувати, що антигіпертензивна дія фосфатидилхолінових ліпосом при їхньому одноразовому введенні реалізується шляхом корекції ендотеліальної дисфункції.

1. Зміна скорочувальної функції судин при артеріальній гіпертензії різного генезу та її корекція за допомогою фосфатидилхолінових ліпосом / А. І. Соловйов, С. М. Тишкін, О. В. Стефанов, О. С. Хромов // *Фізіологічний журнал*. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 10–16.
2. Saline containing phosphatidylcholine liposomes possess the ability to restore endothelial function damaged resulting from γ -irradiation / A. I. Soloviev, A. V. Stefanov, S. M. Tishkin [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2002. – V. 53, № 4. – P. 701–712.
3. Хромов О. С. Експериментальне обґрунтування застосування фосфатидилхолінових ліпосом як нового гіпотензивного засобу / О. С. Хромов, Н. В. Добреля // *Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Екологія*. – 2008. – Вип. 16, Т. 1. – С. 197–203.
4. Oparil S. Pathogenesis of hypertension / S. Oparil, M. A. Zaman, D. A. Calhoun // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – V. 139 (9). – P. 761–776.
5. Cai H. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress / H. Cai, D. G. Harrison // *Circulation Research*. – 2000. – V. 87. – P. 840–844.

6. Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» / Офіційний Вісник України.– 2006.– № 11.– С. 692.– (Нормативний акт Верховної Ради України).
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.– Council of Europe, Strasbourg, 1986.– № 123.– 53 p.
8. Лопухин Ю. М. Экспериментальная хирургия / Лопухин Ю. М.– М.: Медицина, 1971.– С. 218–220.
9. Семячкина-Глушковская О. В. Пат. 68280 Российская Федерация, МПК7 А61В17/122. Приспособление для моделирования экспериментальной почечной гипертензии / Семячкина-Глушковская О. В., Анищенко Т. Г. № 2007128705 // Изобретения. Полезные модели: Офиц. бюлл. 2007.– № 33.– С. 127–130.
10. Yamamoto Y. Endothelium-dependent hyperpolarization and intercellular electrical coupling in guinea pig mesenteric arterioles / Y. Yamamoto, K. Imaeda, H. Susuki // J. of Physiol.– 1999.– V. 514.– P. 505–513.
11. Хромов О. С. Експериментальне обґрунтування застосування фосфатидилхолінових ліпосом для корекції порушень кровообігу при критичних станах // Автореф. дис. д. мед. н.– К., 2011.– 36 с.
12. Бувальцев В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев // Международный медицинский журнал.– 2001.– № 3.– С. 1–9.
13. Bauersachs J. Vasodilator dysfunction in aged spontaneously hypertensive rats: changes in NO synthase III and soluble guanylyl cyclase expression, and in superoxide anion production / J. Bauersachs, A. Bouloumie, A. Mulsch [et al.] // Cardiovascular Research.– 1998.– V. 37.– P. 772–779.
14. Kundu S. The story of spontaneously hypertensive rat (SHR): A Review / S. Kundu, J. P. Rao // Al. Ameen. J. Med. Sci.– 2008.– V. 1, № 1.– P. 65 – 66.
15. Park J. B. Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension / J. B. Park, F. Charbonneau, E. L. Schiffrin // J. Hypertens.– 2001.– V. 19.– P. 415–420.
16. Schiffrin E. A critical review of the role of endothelial factors in the pathogenesis of hypertension / E. L. Schiffrin // J. Cardiovasc. Pharmacol.– 2001.– V. 38, Suppl. 2.– P. S3–S6.
17. Inhibition of the Endothelium-Dependent Relaxation by 18 β -Glycyrrhetic Acid in the Guinea-Pig Aorta / H. Fukuta, M. Koshita, Y. Yamamoto, H. Suzuki // Jpn. J. Physiol.– 1999.– V. 49, № 3.– P. 267–274.
18. Effects of 18- β -Glycyrrhetic acid on the junctional complex and steroidogenesis in rat adrenocortical cells / S.– H. Huang, J.– C. Wu [et al.] // J. Cell. Biochem.– 2003.– V. 90, Iss. 1.– P. 33–41.
19. Роль міоендотеліальних контактів у розвитку артеріальної гіпертензії / Н. В. Добреля, І. В. Іванова, І. Л. Мончак [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія.– 2009.– № 5 (12).– С. 37–42.
20. Phospholipid vesicles (liposomes) restore endothelium-dependent cholinergic relaxation in thoracic aorta from spontaneously hypertensive rats / A. I. Soloviev, A. V. Stefanov, O. V. Bazilyuk, V. F. Sagach // J. Hypertension.– 1993.– V. 11, № 6.– P. 6230–627.
21. Тишкин С. М. Восстановление индуцированных радиацией изменений эндотелий-зависимых реакций артерии кроликов при помощи фосфатидилхолиновых липосом / С. М. Тишкин // Функциональная роль монооксида азота и пуринов.– Минск: Бизнесофсет, 2001.– С. 178–181.
22. Хромов О. С. Експериментальне обґрунтування застосування фосфатидилхолінових ліпосом у медицині / О. С. Хромов. А. І. Соловйов // Фармакологія та лікарська токсикологія.– 2008.– № 4 – 5.– С. 88 – 98.
23. Зависимость между уровнем артериального давления, метаболическим статусом, выраженностью системного воспаления и оксидантного стресса у больных с артериальной гипертензией / Т. В. Талаева, И. М. Горбась, И. П. Смирнова, В. В. Братусь // Український Кардіологічний Журнал.– 2009.– № 6.– С. 463–471.
24. Fosslien A. Mitochondrial medicine—molecular pathology of defective oxidative phosphorylation / A. Fosslien // Ann. Clin. Lab. Sci.– 2001.– № 31.– P. 25–67.
25. Wei X. D. Effect of *Salvia miltiorrhizae* Composita on erythrocyte membrane phospholipid in patients with coronary heart disease / X. D. Wei, L. Li, J. Bai // Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.– 1997.– № 17.– P. 336–338.
26. Role of membrane phospholipids in myocardial injury induced by ischemia and reperfusion / Das D. K., Engelman R. M., Rousou J. A. [et al.] // Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol.– 1986.– № 251.– P. 71–79.
27. Diabetes affects phospholipid content in the nuclei of the rat liver / M. Zendzian-Piotrowska, R. Bucki, M. Gorska, J. Gorski // Horm. Metab. Res.– 2000.– № 32.– P. 386–389.
28. Хромов О. С. Вплив фосфатидилхолінових ліпосом на розвиток порушень серцевого ритму / О. С. Хромов, О. В. Богатирьова // Фармакологія та лікарська токсикологія.– 2009.– № 6 (13).– С. 20–27.
29. Mueller Th. Liposome concentration in canine ischemic myocardium and depolarised cells / Th. Mueller, M. Marcus, H. Mayer // Cir. Res.– 1981.– V. 49, № 2.– P. 405–415.
30. Verma P. Phosphatidylcholine: a revolution in drug delivery technology / P. Verma, A. Ram, A. K. Jha [et al.] // Int. J. Pharm. Sci. Res.– 2010.– V. 1, Iss. 2.– P. 1–12.
31. Liposome Technology : [in 3 Vol.].– New York – London: Informa, 2006 – 2007. [Ed. Gregoriadis G.].– [3–ed edition].– V. 2: Entrapment of drugs and other materials into liposomes.– 2006.– 424 p.

Н. В. Добреля, А. С. Хромов, А. И. Соловьев

Особенности антигипертензивного действия фосфатидилхолиновых липосом при артериальной гипертензии разного генеза

Цель исследования – сравнительная оценка антигипертензивного эффекта фосфатидилхолиновых липосом (ФХЛ) при однократном введении на разных моделях артериальной гипертензии (АГ). Исследования были проведены на белых нормотензивных крысах-самцах, у которых моделировали вазоренальную гипертензию (ВРГ) и через 9 недель внутрибрюшинно однократно вводили ФХЛ, или у которых вызывали АГ путем блокирования контактов между эндотелием и гладкими мышцами сосудистой стенки с помощью 3 % водной суспензии 18-β-глициретиновой кислоты (БГК) из расчета 0,15 мг/кг и через 22 дня внутрибрюшинно вводили ФХЛ, а также на крысах со спонтанной гипертензией (СГК), которым однократно внутрибрюшинно вводили суспензию ФХЛ. Как источник ФХЛ использовали фармакологический препарат Липин. Однократное введение ФХЛ (30 мг/кг) приводило к снижению систолического артериального давления у СГК на 26 %, а у животных с вазоренальной гипертензией – на 35 %, при этом в первом случае эффект был более длительным (152 ± 10 vs 98 ± 6 мин, $P < 0,01$). При АГ, вызванной введением БГК, однократное введение ФХЛ не приводило к изменению АД. Вывод – антигипертензивное действие ФХЛ может реализовываться путем коррекции эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вазоренальная гипертензия, спонтанно гипертензивные крысы, 18-β-глициретиновая кислота, эндотелиальная дисфункция, фосфатидилхолиновые липосомы

N. V. Dobrelia, A. S. Khromov, A. I. Solovyov

Features of antihypertensive action for phosphatidylcholine liposomes in arterial hypertension of various origins

The aim of the study was a comparative evaluation of antihypertensive effect of single injected phosphatidylcholine liposomes (PCL) in different models of arterial hypertension (AH). The experiments have been performed on white male normotensive rats with simulated renovascular hypertension (RVH) and intraperitoneal single injection of PCL 9 weeks later, or on rats with hypertension caused by blocking contacts between endothelium and smooth muscle of the vascular wall using 3 % aqueous suspension 18-β-glycyrrhetic acid (BGA) in dose 0.15 mg/kg and intraperitoneal single injection of PCL 22 days later, as well as on rats with spontaneous hypertension (SHR) and intraperitoneal single injection of PCL. As a source of PCL we used the pharmacological drug Lipin. Single dosing PCL (30 mg/kg) in SHR led to decrease in systolic blood pressure (BPSYS) by 26 %, and in animals with renovascular hypertension – by 35 %, but in the first case the effect was longer (152 ± 10 vs 98 ± 6 min, $P < 0,01$). In AH caused by BGA, single dosing PCL caused no changes in blood pressure.

We concluded that an antihypertensive effect of PCL can be realized by correcting the endothelial dysfunction.

Key words: arterial hypertension, renovascular hypertension, rats with spontaneous hypertension, 18-β-glycyrrhetic acid, endothelial dysfunction, phosphatidylcholine liposomes

Надійшла: 06.06.2012 р.

Контактна особа: Добреля Наталія Володимирівна, мол. наук. співробітник, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», б. 14, вул. Е. Потье, м. Київ, 03057. Тел.: (44) 456-02-88. E-mail: ndobrelia@gmail.com

О. М. Коровенкова, Р. Б. Косу́ба

Вплив курсового застосування тіоцетаму на екскреторну функцію нирок за умов спонтанного діурезу

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова: тіоцетам, функція нирок, спонтанний діурез

Нирки – один з основних ефекторних органів складної функціональної системи водно-сольового гомеостазу. Модулюючи стан своїх функціональних резервів і механізмів, вони забезпечують підтримку сталості констант внутрішнього середовища організму [12, 13]. У нирках реалізується інтегративний гормонально-месенжерний регуляторний потенціал на судинно-клубочковому, клубочково-канальцевому та канальцево-канальцевому рівнях організації ниркових функцій [11].

На фармацевтичному ринку України з'явився оригінальний вітчизняний комбінований препарат «Тіоцетам», розроблений АТ «Галичфарм» разом з НВТ «Фарматон». До його складу входить базовий ноотропний препарат пірацетам і тіотриазолін з його антиоксидантними, протиішемічними та доведеними гепато- та кардіопротекторними властивостями. Таке поєднання значно посилило ноотропну, нейропротекторну та протиішемічну дію пірацетаму й розширило спектр його застосування [1, 9].

Хоча основною сферою застосування тіоцетаму є неврологія та психіатрія [7, 10, 15], його використовують і в кардіології, ревматології та інших галузях медицини [1, 9], де при комплексному лікуванні різних патологічних станів нерідко виникає потреба в призначенні сечогінних лікарських засобів. Зважаючи на це, доцільними є дослідження щодо з'ясування впливу тіоцетаму на показники водно-сольового обміну та функції нирок за різних режимів водного балансу в організмі, тим більше, що в тіотриазоліні як складовій тіоцета-

му ренальні ефекти виявлено [2]. Раніше нами встановлено [4], що за умов експериментальної гіпергідратації тіоцетам чинить м'яку діуретичну та салуретичну дію, а завдяки перерозподілу рідини у водних секторах організму проявляє дегідратаційну дію [5].

Мета роботи – дослідити вплив тіоцетаму в динаміці курсового застосування в щурів на видільну функцію нирок за умов спонтанного діурезу.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на нелінійних білих щурах-самцях масою 150–180 г, які знаходилися в умовах віварію зі сталим підтриманням температури, вологості та освітлення. Тварин помістили в індивідуальні обмінні клітки, пристосовані для збору сечі, реєстрації випитої води та спожитої їжі (зерно пшениці). Показники реєстрували щодобово в фіксований час (о 9 год ранку). Тіоцетам (АТ «Артеріум») щурам вводили перорально через зонд упродовж 7 діб у дозі 250 мг/кг. Перші три доби перебування тварин у клітках були адаптаційними, у наступні три доби реєстрували контрольні добові показники випитої води, спожитого зерна, виділеної сечі. Спостереження за тваринами вели протягом 7 діб введення тіоцетаму та 3 діб після його відміни. Концентрацію іонів натрію та калію в сечі оцінювали методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1, концентрацію білка в сечі – за реакцією із сульфосаліциловою кислотою, креатиніну – фотокolorиметрично за реакцією з пікриновою кислотою [14]. Роботу з тваринами виконували відповідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [3] та Європейської конвенції щодо гуманного ставлення до лабораторних тварин (Страсбург, 1986). Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики з

використанням пакетів комп'ютерних програм статистичного аналізу («EXCEL 7,0», «Statgraphics» США). Вірогідність різниці середніх арифметичних (P) визначали за допомогою параметричного t-критерію Ст'юдента [8].

Результати та їх обговорення. Проведене дослідження засвідчило, що одноразове пероральне введення щурам тіоцетаму за умов спонтанного (неіндукованого) діурезу суттєво не позначилося на показниках екскреторної функції нирок. Зміни добового діурезу, екскреції креатиніну, білка та іонів калію не були статистично значимими. Однак уже в першу добу введення тіоцетаму на 13,4 % збільшилася концентрація іонів натрію в сечі, а його екскреція вірогідно зросла на 20 %.

Зважаючи на те, що тіоцетам є нейрометаболітним церебро-протектором і, зазвичай, застосовується тривало, у подальшому ми відслідковували динаміку щоденних змін показників екскреторної функції нирок на тлі курсового (7 діб) введення препарату. Виявилося, що при повторних введеннях тіоцетаму відбувається посилення його впливу на видільну функцію нирок. Так, починаючи з 2-ї доби, наступні введення препарату приводили до статистично значимого збільшення діурезу з максимальним значенням на 4-ту добу (рис. 1).

У цей термін добовий діурез зріс у 1,4 разу ($P < 0,001$) проти вихідного (контрольного) рівня. Загалом, курсове застосування тіоцетаму збільшило середньодобовий діурез на 34,5 %, стандартизований відносно 100 г маси тіла тварин добовий діурез збільшився на 30 %. З першого дня відміни препарату діурез зменшився до контрольного рівня (рис. 1).

Паралельно з діуретичною дією збільшувався й натрійурез. Концентрація іонів

натрію в сечі поступово зростала і на 5–7 день введення препарату перевищувала контрольний показник у 1,4–1,7 разу ($P < 0,001$). Екскреція іонів натрію була вірогідно вищою в усі дні введення тіоцетаму (рис. 2). На 4–7 день натрійурез перевищував вихідний рівень у 1,9–2,2 разу ($P < 0,001$). Після відміни препарату екскреція іонів натрію зменшувалася, залишаючись, однак, ще впродовж 3-х діб спостереження в 1,3–1,4 разу вищою ($P < 0,01$) за контрольні показники (рис. 2).

При курсовому застосуванні тіоцетаму зростала також екскреція іонів калію, однак, менш виразно. Концентрація іонів калію в сечі зростала лише з 4-го дня введення (на 10 %), на 6–7 день збільшилася на 17 % проти контролю, у той час, як екскреція цього іона,

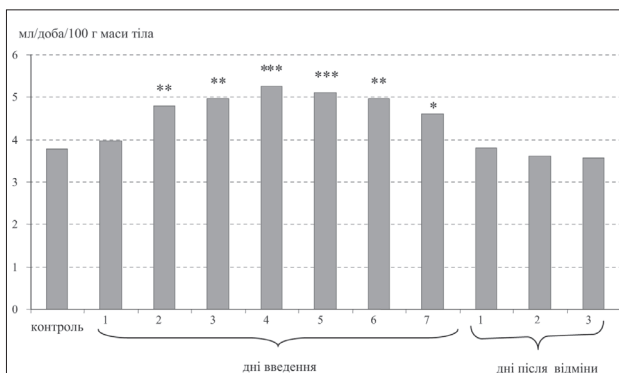


Рис. 1. Динаміка змін добового діурезу (мл/ 100 г маси тіла) у щурів на тлі курсового (7 діб) введення тіоцетаму (250 мг/кг).

Тут і на рис. 2. вірогідність різниці порівняно з контролем, * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$.

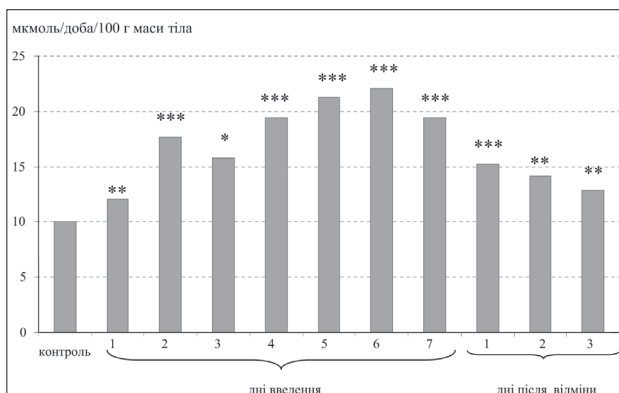


Рис. 2. Динаміка змін добової екскреції іонів натрію (ммоль/ 100 г маси тіла) у щурів на тлі курсового (7 діб) введення тіоцетаму (250 мг/кг).

завдяки збільшенню діурезу, зростала з 2-го дня введення препарату в 1,3 разу ($P < 0,01$), а на 4 – 6 день перевищувала контрольний рівень у 1,5 разу ($P < 0,001$). З першого дня відміни препарату калійурез нормалізувався. Натрій/калієвий коефіцієнт починаючи з 4-ї доби збільшився в 1,3 разу ($P < 0,01$) і не зменшувався впродовж усього терміну спостереження (табл. 1). Стіжке підвищення цього показника свідчить про суттєвіший вплив тіоцетаму на екскрецію іонів натрію порівняно з екскрецією іонів калію.

Екскреція ендogenous креатиніну як маркера клубочкової фільтрації, що, профільтрувавшись у ниркових клубочках, не реабсорбується й не секретується в каналцях, змінювалася неоднозначно, що відповідним чином позначалося на рівнях діурезу (табл. 1).

Починаючи з 2-го дня введення тіоцетаму, зростала екскреція білка із сечею, на 4-й день вона збільшилася в 1,3 разу ($P < 0,001$), потім поступово зменшувалася й на 7-й день не відрізнялася від показника контролю. Через три доби після відміни препарату протеїнурія знизилася до рівня, дещо нижчого за вихідний (табл. 1).

Оскільки при дослідженні впливу тіоцетаму на екскреторну функцію нирок у динаміці курсового застосування тварини знаходилися в індивідуальних обмінних клітках, поряд із реєстрацією добового діурезу, ми слідкували за поведінкою тварин, споживанням зерна, води, масою тіла. Слід зазначити, що при курсовому застосуванні тіоцетаму тварини були спокійними й не проявляли агресивності при роботі з ними. Тіоцетам покращував апетит у тварин. Починаючи з 2-го дня введення препарату, добове споживання зерна вірогідно збільшувалося і наприкінці курсового застосування було на 31 % вищим за вихідний рівень (табл. 2). Зростав також потяг тварин до води. Добове споживання води на 4–7 добу введення препарату перевищувало контрольний показник у середньому на 5,5–3,8 мл відповідно.

Однак, якщо після 7-разового застосування тіоцетаму споживання води збільшилося в середньому на 25 %, то добовий діурез зріс на 41 %. Збільшення діурезу може бути зумовлено як підвищеною питною збудливістю, так і бути наслідком зменшення позаниркових втрат рідини. Оскільки експеримент проводився за сталих параметрів

Таблиця 1

Вплив курсового (7 діб) введення тіоцетаму (250 мг/кг) на показники екскреторної функції нирок щурів за умов спонтанного діурезу ($\bar{x} \pm Sx$, $n = 6$)

Показник	Контроль	Тіоцетам		Через 3 доби після відміни тіоцетаму
		4-а доба	7-а доба	
Діурез, мл/доба/100 г	3,80±0,19	5,20±0,22 $P < 0,001$	4,60±0,20 $P < 0,05$	3,60±0,19
Екскреція Na^+ , мкмоль/доба/100 г	10,03±0,43	19,460±0,672 $P < 0,001$	19,45±0,53 $P < 0,001$	12,900±0,688 $P < 0,01$
Екскреція K^+ , мкмоль/доба/100 г	743,46±52,02	1143,620±42,755 $P < 0,001$	1058,270±39,166 $P < 0,001$	695,620±41,087
Коефіцієнт, Na^+/K^+	0,0130±0,0008	0,0170±0,0004 $P < 0,01$	0,01800±0,00057 $P < 0,01$	0,0190±0,0008 $P < 0,01$
Екскреція креатиніну, мкмоль/доба/100 г	6,35±0,49	7,870±0,503 $P < 0,05$	4,970±0,143 $P < 0,05$	4,620±0,298 $P < 0,05$
Екскреція білка, мг/доба/100 г	0,750±0,038	0,920±0,053 $P < 0,001$	0,750±0,028	0,660±0,003 $P < 0,001$

Примітка. Тут і в табл. 2: P – вірогідність різниці показників порівняно з контролем.

Вплив курсового (7 діб) введення тіоцетаму (250 мг/кг) на масу тіла, споживання їжі, води, діурез ($x \pm Sx$, $n = 6$)

Показник	Контроль	Тіоцетам		Через 3 доби після відміни тіоцетаму
		Через 3 доби	Через 7 діб	
Маса тіла, г	155,80±5,69	163,00±5,33	178,70±6,11	178,60±6,11
Споживання зерна, г/добу	15,00±1,06	19,80±1,00 P<0,001	19,7±0,15 P<0,01	17,90±0,33 P<0,005
Споживання води, мл/добу	15,40±0,58	20,90±0,88 P<0,001	19,20±0,25 P<0,001	16,2±0,7
Кількість сечі, мл/добу	5,80±0,23	8,60±0,41 P<0,001	8,20±0,40 P<0,001	6,30±0,19
Відносний діурез, %	37,60±1,22	41,20±1,06	42,70±1,58	38,90±2,35

температури та вологості, можна вважати, що ці механізми не пов'язані з впливом зовнішнього середовища. Виразніше (у 1,5 разу) зростання сечовиділення над споживанням тваринами води, підтверджене показником відносного діурезу (відсоткове відношення добового діурезу до спожитої води), свідчить на користь ренальних механізмів збільшення сечоутворення при курсовому застосуванні тіоцетаму.

Після 7-разового застосування тіоцетаму маса тіла тварин зросла на $22,9 \pm 2,33$ г, що склало 14,7 % проти вихідного рівня. Порівнюючи цей показник із приростом маси тіла тварин контрольної серії, виявилось, що в інтактних статевозрілих щурів за аналогічних умов маса тіла збільшилася лише на $7,7 \pm 1,33$ г, тобто, після курсового застосування тіоцетаму приріст тіла тварин був утричі більшим.

Із практичної точки зору при клінічному застосуванні ліків важливим є не тільки відповідний фармакологічний ефект, а також його тривалість. Наші спостереження засвідчили, що основні показники екскреторної функції нирок після відміни тіоцетаму швидко нормалізуються. Однак упродовж 3 діб після

завершення курсового застосування у тварин ще залишалися дещо вищими натрійурез і споживання їжі (апетит).

Таким чином, встановлено, що тіоцетам чинить м'яку діуретичну та салуретичну дію як за умов індукованого [4, 6], так і спонтанного діурезу. Перспективними в подальшому є дослідження механізмів ренальних ефектів тіоцетаму, зокрема, причетності до них нейро-гуморальних чинників регуляції водно-сольового обміну (натрійуретичні пептиди, мінералокортикоїди, ейкозаноїди та ін.).

Висновки

1. Тіоцетам при курсовому (7 діб) застосуванні в щурів за умов спонтанного діурезу активує екскреторну функцію нирок, проявляє м'яку діуретичну і натрійуретичну дію з максимальними значеннями показників після 3-го дня введення.
2. Після припинення введення препарату показники екскреторної функції нирок нормалізуються.
3. Під впливом тіоцетаму у тварин підвищуються показники споживання їжі, води та приросту маси тіла.

1. Волошин Н. А. Тиотриазолин, тіоцетам, тіодарон в практиці врача / Н. А. Волошин, В. А. Визир, І. Н. Волошина. – Запоріжжя: ЗГМУ, 2008. – 224 с.
2. Геруш О. В. Вплив тіотриазоліну на показники функції нирок та водно-сольового обміну : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. «Фармакологія» / О. В. Геруш. – Харків, 2004. – 32 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
4. Коровенкова О. М. Вплив одноразового та багаторазового введення тіоцетаму на екскреторну функцію нирок за умов водного навантаження / О. М. Коровенкова, Р. Б. Косуба // Медична хімія. – 2011. – № 4. – С. 62–65.

5. Коровенкова О. М. Вплив сучасного комбінованого лікарського препарату Тіоцетам на розподіл води та катіонів в організмі експериментальних тварин / О. М. Коровенкова, Р. Б. Косуба // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.– 2011.– Вип. 24, № 4.– С. 77–80.
6. Коровенкова О. М. Порівняльний вплив одноразового введення тіоцетаму та його компонентів на функцію нирок / О. М. Коровенкова, Р. Б. Косуба // Клінічна та експериментальна патологія.– 2007.– Т. 6, № 3.– С. 56–60.
7. Кузнецова С. М. Тиоцетам в системе реабилитации больных, перенесших инсульт / С. М. Кузнецова // Запорожский мед. журнал.– 2010.– Т. 12, № 5.– С. 142–146.
8. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич.– К. : Морион, 2001.– 408 с.
9. Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев [и др.].– Запорожье, 2007.– С. 178–217.
10. Москаленко М. А. Первый опыт применения препарата тиоцетам при лечении детей с органической патологией головного мозга / М. А. Москаленко, О. С. Евтушенко, А. А. Омеляненко [и др.] // Международный неврологический журнал.– 2006.– № 1.– С. 49–51.
11. Наточин Ю. В. Новый подход к интегративной функциональной характеристике почек при разных типах диуреза / Ю. В. Наточин, А. В. Кутина // Нефрология.– 2009.– Т. 13, № 3.– С. 19–23.
12. Наточин Ю. В. Новое о природе регуляций в организме человека / Ю. В. Наточин // Вестник РАН.– 2000.– Т. 70, № 1.– С. 21–25.
13. Наточин Ю. В. Физиология человека: почка / Ю. В. Наточин // Физиология человека.– 2010.– Т. 36, № 5.– С. 9–18.
14. Рябов С. И. Функциональная нефрология / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин.– СПб. : Лань, 1997.– 304 с.
15. Середа Д. А. Терапевтическая эффективность нового церебропротективного и ноотропного препарата тиоцетам в остром периоде тяжелой ЧМТ / Д. А. Середа, Ю. К. Дейниченко, И. Ф. Беленичев [и др.] // Медицина неотложных состояний.– 2006.– № 2.– С. 87–89.

О. М. Коровенкова, Р. Б. Косуба

Влияние курсового применения тиоцетама на экскреторную функцию почек в условиях спонтанного диуреза

В работе представлены результаты исследований, выполненные на крысах, о влиянии курсового (7 дней) введения тиоцетама на экскреторную функцию почек в условиях спонтанного диуреза. Установлено наличие у препарата диуретической и салуретической активности, которая исчезает в первые дни после отмены препарата. Под влиянием тиоцетама происходило увеличение показателей потребления пищи и жидкости, а также прироста массы крыс.

Ключевые слова: тиоцетам, экскреторная функция почек, спонтанный диурез

О. N. Korovenkova, R. B. Kosuba

Effects of course application of thioacetam on the renal excretory function under spontaneous diuresis

There are presented the results of experiments as to the influence of course application of thioacetam on renal excretory function on rats under conditions of spontaneous diuresis. It has been shown the presence of diuretic and saluretic activities of thioacetam which disappeared in the first days after drug withdrawal. Under influence of thioacetam there were increase parameters of food and liquid intake and also weight gain of rats.

Key words: thioacetam, renal excretory function, spontaneous diuresis

Надійшла: 25.04.2012 р.

Контактна особа: Коровенкова Оксана Миколаївна, асистент, кафедра фармації, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м.Чернівці. 58002. Тел.: (67) 372-49-70.
Email: farmmix4@mail.ru

О. Д. Мовчан

Фармакокінетичні параметри антиконвульсантів у тварин, толерантних до їхньої протисудомної дії

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: толерантність, фенобарбітал, ламотриджин, топірамат, вміст, кров, мозок, цитохром P-450

У попередніх наших дослідженнях було встановлено, що тривале введення антиконвульсантів призводить до розвитку толерантності до їхньої протисудомної дії [1–3, 5].

Дослідження механізмів формування толерантності є теоретичною основою розробки шляхів подолання терапевтичної резистентності й раціонального застосування антиконвульсантів у клініці епілепсії [4].

Серед причин розвитку толерантності можуть бути й такі, що призводять до зменшення або повного припинення доставки молекул протисудомних засобів до біологічних мішеней. Об'єктивним доказом даного положення є кількісне визначення рівня антиконвульсантів у крові та мозку нетолерантних і толерантних тварин при одноразовому введенні.

У свою чергу, кількісні зміни досліджуваного препарату в крові та мозку при розвитку толерантності можуть бути пов'язані з активністю ферментативної системи P-450 [6–8].

Мета дослідження – порівняти кількісні зміни досліджуваних антиконвульсантів у крові та мозку нетолерантних і толерантних тварин, і оцінити вплив цих препаратів на функціональну активність цитохрому P-450.

Матеріали та методи. Досліди проведені на статевозрілих білих нелінійних щурах обох статей з масою тіла 180–210 г. Досліджували базові антиконвульсанти – фенобарбітал і протисудомні препарати нового покоління – топірамат, ламотриджин.

Усі препарати вводили внутрішньочеревинно в ефективних протисудом-

них дозах: фенобарбітал – 20 мг/кг для мишей та 40 мг/кг для щурів, топірамат – 300 мг/кг для мишей та для щурів, ламотриджин – 30 мг/кг для мишей та 20 мг/кг для щурів.

Забір матеріалу (кров і головний мозок без мозочка) для дослідження здійснювали через 1 год після введення антиконвульсантів. Досліди проводили з дотриманням норм гуманно-етичного поводження з експериментальними тваринами [9, 10].

Кожна серія дослідів включала дві групи тварин:

- 1) нетолерантні тварини, яким одноразово вводили антиконвульсанти;
- 2) тварини, в яких попередньо формувалася толерантність до досліджуваного антиконвульсанта [2].

Уміст антиконвульсантів у крові та мозку визначали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на приладі Agilent 1200 LC/MS (США) з ультрафіолетовим і мас-спектрометричним детектором. Хроматомас-спектрометрія – чутливий та високоселективний метод, що дозволяє аналізувати біологічні проби з великою кількістю ендogenous речовин [11–13]. Детектування здійснювали одноквадрупольним мас-спектрометром з електроспрейїонізацією.

Хроматографічні вимірювання були зроблені в ізократичному режимі за допомогою двох аналітичних колонок, з'єднаних послідовно Rapid Resolution HT Cartridge 4,6 × 30 mm та Zorbax SB-C 18 4,6 × 50 mm, 1,8 μm. Об'єм ін'єкції 5 мкл. Швидкість потоку 0,5 мл/хв при температурі 45 °C. Детектор G6130A Quadrupole LC/MS System, спосіб іонізації – електроспрей (ES) позитивних іонів (Positive Ion), метод реєстрації – Scan Method. Фрагментатор 100, напруга на капілярі 4000 В, температура

газу 250 °С, швидкість газу 12 л/хв, тиск розпилювача 35 psig.

Дію досліджуваних антиконвульсантів на функціональну активність цитохрому Р-450 опосередковано визначали за впливом на тривалість гексеналового сну [14]. Для цього білим мишам внутрішньочеревинно вводили гексенал у дозі 100 мг/кг і реєстрували тривалість сну (тривалість бокового положення).

Отримані результати піддавали статистичному аналізу з використанням програмного пакета «StatSoft Statistica 6.0» з використанням t-критерію Ст'юдента. Показники вважали достовірними при $P \leq 0,05$ [15].

Результати та їх обговорення. Проведені дослідження показали, що фенобарбітал має помірну біодоступність до тканини мозку. Співвідношення кількості препарату при його одноразовому введенні в крові та мозку складає 2:1 (табл. 1). Відмінностей у рівні надходження фенобарбіталу до лівої та правої півкулі мозку не виявлено (табл. 1). У крові толерантних тварин рівень фенобарбіталу зростає в 2,3 рази (табл. 1). Приблизно на таку саму величину зрос-

тає вміст препарату в лівій і правій півкулях толерантних тварин (табл. 1). Міжкульових кількісних відмінностей у толерантних до фенобарбіталу тварин не виявлено (табл. 1).

Таким чином, у крові та мозку толерантних тварин рівень фенобарбіталу не знижується, а достовірно підвищується, що свідчить про кумулятивний ефект препарату при його тривалому введенні (рис. 1).

При дослідженні впливу фенобарбіталу на гексеналовий сон було встановлено, що при одноразовому введенні препарату нетолерантним тваринам тривалість сну не змінювалася, тоді як у толерантних тварин тривалість гексеналового сну знижувалася відносно контролю і нетолерантних білих мишей (табл. 2).

Отримані дані дають підставу для висновку про те, що за тривалого введення фенобарбіталу проявляє властивості індуктора Р-450 [16]. У такій ситуації кількість фенобарбіталу в крові й мозку толерантних тварин повинна була знижуватися. Але, як видно з таблиці 1 і рисунку 1, при розвитку толерантності рівень фенобарбіталу зростає.

Таблиця 1

Уміст антиконвульсантів у крові та мозку білих щурів при їхньому введенні нетолерантним і толерантним тваринам ($M \pm m$; $n = 6$)

Досліджувані препарати	Кров, мкг/мл		Мозок, мкг/г			
	нетолерантні	толерантні	ліва півкуля		права півкуля	
			нетолерантні	толерантні	нетолерантні	толерантні
Фенобарбітал, 40 мг/кг	38,34±4,58	88,29±8,40*	18,66±1,68	37,49±4,27*	19,26±1,73	37,58±4,21*
Ламотриджин, 20 мг/кг	18,39±0,74	22,54±1,33*	25,72±1,53	37,20±4,72*	23,56±1,42	35,93±5,17*
Топірамат, 300 мг/кг	72,76±7,74	57,43±12,25	21,11±2,34	37,42±12,99	19,40±1,84	37,61±9,97*

Примітка. * $P \leq 0,05$ відносно показників нетолерантних тварин.

Таблиця 2

Вплив антиконвульсантів на тривалість гексеналового сну в нетолерантних і толерантних мишей ($M \pm m$; $n = 6$)

Досліджувані препарати	Тривалість сну, хв	
Гексенал, 100 мг/кг (контроль)	51,17±0,87	
	нетолерантні	толерантні
Фенобарбітал, 20 мг/кг	48,33±5,47	21,17±2,68**
Ламотриджин, 30 мг/кг	40,33±2,17*	18,50±4,05**
Топірамат, 300 мг/кг	132,00±9,81*	137,17±3,98*

Примітка. * $P \leq 0,05$ відносно контролю;

** $P \leq 0,05$ відносно показників нетолерантних тварин.

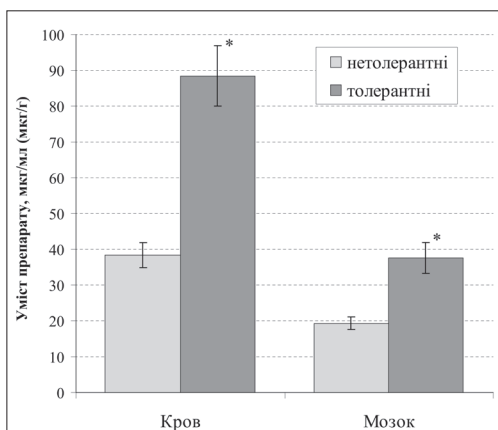


Рис. 1. Уміст фенобарбіталу в крові та мозку нетолерантних і толерантних тварин.

Примітка. *Достовірні відмінності між показниками нетолерантних і толерантних тварин, $P < 0,05$.

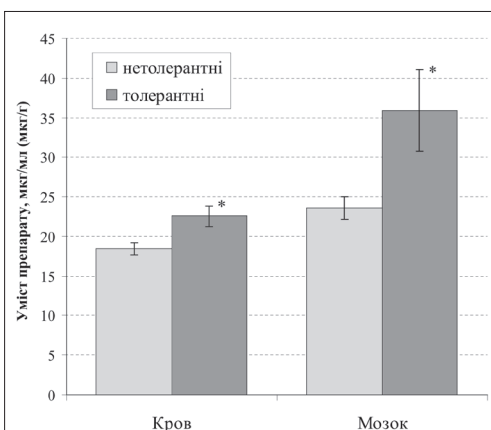


Рис. 2. Уміст ламотриджину в крові та мозку нетолерантних і толерантних тварин.

Примітка. *Достовірні відмінності між показниками нетолерантних і толерантних тварин, $P < 0,05$.

Для пояснення вказаної невідповідності між скороченням тривалості гексеналового сну й одночасним збільшенням кількості фенобарбіталу в крові та мозку толерантних тварин можна зробити припущення, що кумулятивний ефект фенобарбіталу перевищує його індукуючий вплив на цитохром Р-450. Проте з отриманих експериментальних даних стає зрозуміло, що розвиток толерантності до дії фенобарбіталу при тривалому введенні не пов'язаний з його кількісним зниженням у тканинах мозку. Більше того, при цьому реєструється дворазове збільшення рівня фенобарбіталу як у крові, так і в мозку. Тому збільшення дози фенобарбіталу не сприятиме подоланню терапевтичної резистентності, а може лише посилити вираженість побічних ефектів препарату.

Ламотриджин також проявляє помірну, хоча й вищу, ніж фенобарбітал, біодоступність до тканин головного мозку. Співвідношення кров/мозок складає 1:1,3 при рівномірному надходженні до лівої та правої півкулі мозку (табл. 1).

У толерантних тварин до дії ламотриджину рівень препарату в крові зростає на 30 %, а в мозку – на 60 % при рівномірному міжкульовому розподілі (табл. 1). Отже, у толерантних тварин до ламотриджину вміст препарату в крові й мозку підвищується, що

не дає можливості пов'язати розвиток толерантності з кількісним дефіцитом ламотриджину в тканинах головного мозку (рис. 2).

Одноразове введення ламотриджину нетолерантним білим мишам призводить до достовірного зниження тривалості гексеналового сну на 20 %, а в толерантних на 64 % (табл. 2), що опосередковано свідчить про виражені властивості ламотриджину як індуктора цитохрому Р-450.

Отже, у випадку ламотриджину спостерігається картина, аналогічна фенобарбіталу, коли при толерантності рівень препарату підвищується в крові й мозку, незважаючи на те, що активність цитохрому Р-450 зростає. Тому підвищення дози ламотриджину для подолання толерантності до його протисудомної дії не тільки не показано, але й протипоказано, у зв'язку з можливим посиленням побічної дії препарату без відповідного зростання антиконвульсанта ефекту.

Біодоступність у тканини мозку топірамату нижча, ніж фенобарбіталу і, особливо, ламотриджину. При цьому співвідношення кров/мозок складає 3,5:1, міжкульовий розподіл рівномірний (табл. 1).

У крові тварин, толерантних до дії топірамату, достовірних змін його кількісного вмісту щодо нетолерантних не виявлено, хоча в лівій півкулі спостері-

гається тенденція до підвищення рівня препарату на 79 %, а в правій достовірно – на 94 % ($P < 0,05$) (табл. 1).

На відміну від фенobarбіталу й ламотриджину, судячи з впливу топірамату на тривалість гексеналового сну, цей препарат проявляє властивості не індуктора, а інгібітора Р-450, як у нетолерантних, так і в толерантних тварин (табл. 2). Саме із цим фактом можна пов'язати підвищення рівня топірамату в мозку толерантних тварин. Беручи до відома, що топірамат проявляє властивості інгібітора Р-450, а також те, що в мозку толерантних тварин рівень топірамату зростає, не можна рекомендувати підвищення його дозування з метою подолання резистентності до протисудомної дії препарату.

Висновки

1. У толерантних тварин до протисудомної дії фенobarбіталу, ламотриджину й топірамату рівень препаратів у мозку не знижується, тому пояснити причину розвитку толерантності кількісним дефіцитом вказаних препаратів в тканинах мозку неможливо.
2. У зв'язку з тим, що вміст фенobarбіталу, ламотриджину й топірамату в мозку толерантних тварин зростає, тобто спостерігається ефект кумуляції, підвищення дозування цих препаратів з метою подолання терапевтичної резистентності протипоказано, оскільки це може призвести до посилення їхньої токсичної дії без очікуваного підвищення терапевтичного ефекту.

1. Громов Л. А. Толерантность (терапевтическая резистентность) к действию лекарственных препаратов / Л. А. Громов // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – № 12. – С. 39–41.
2. Громов Л. О. Розвиток толерантності до дії протиепілептичних препаратів при їх тривалому введенні / Громов Л. О., Черноштан К. О., Євтушенко О. О. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 1. – С. 8–12.
3. Громов Л. О. Дослідження перехресної толерантності до протисудомної дії протиепілептичних препаратів / Громов Л. О., Черноштан К. О., Євтушенко О. О. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 1–3. – С. 31–35.
4. Громов Л. О. Нейромедіаторні механізми розвитку толерантності до дії протисудомних засобів / Громов Л. О., Черноштан К. О., Євтушенко О. О. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – № 1 (8). – С. 3–8.
5. Громов Л. А. Общие и частные проблемы терапевтической резистентности / Л. А. Громов // Рациональная фармакотерапия. – 2011. – № 2. – С. 13–17.
6. Цитохромы Р-450, лекарственная болезнь и персонифицированная медицина. Часть I / Арчаков А. И., Лисица А. В., Петушкова Н. А., Карузина И. И. // Клиническая медицина. – 2008. – № 2. – С. 4–8.
7. Цитохромы Р-450, лекарственная болезнь и персонифицированная медицина. Часть II. Терапевтический лекарственный мониторинг как метод оценки активности монооксигеназной системы / Арчаков А. И., Лисица А. В., Петушкова Н. А., Карузина И. И. // Клиническая медицина. – 2008. – № 3. – С. 4–6.
8. Значение генетического полиморфизма изоферментов цитохрома Р-450 для персонализированного выбора и режимов дозирования антидепрессантов и антипсихотиков / Савельева М. И., Сычев Д. А., Казаков Р. Е. [и др.] // Клиническая медицина. – 2008. – № 11. – С. 22–28.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації); за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 527 с.
10. Етика лікаря та права людини: положення при використанні тварин у біомедичних дослідях // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2003. – Т. 22, № 2. – С. 108–109.
11. Методичні рекомендації по доклінічному вивченню фармакокінетики лікарських засобів: під ред. М. Я. Головенко, І. С. Безверха, В. А. Жила, В. Г. Зінковський, О. В. Жук. – К.: ФК МОЗ України, 1995. – 28 с.
12. Gaviraghi G. Pharmacokinetic Challenges in Lead Optimization / G. Gaviraghi, R. J. Barnaby and M. Pellegatti / Verona. – 2002. – 324 p.
13. Pharmacokinetic Optimization in Drug Research / Testa B., Waterbeemd H., Folkers G., Guy R. // Verlag Helvetica Chimica Acta. Zurich. – 2001. – 655 p.
14. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М., 2000. – 352 с.
15. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2002. – 640 с.
16. Ahrqwal A. Phenobarbital induction of hepatic CYP2B1 and CYP2B2 pretranscriptional and posttranscriptional effects of gender, adult age and phenobarbital dose / Ahrqwal A., Shapiro B. // Mol. Pharmacol. – 1996. – V. 49, № 3. – P. 523–531.

Е. Д. Мовчан

Фармакокинетические параметры антиконвульсантов у животных, толерантных к их противосудорожному действию

В опытах на белых крысах, нетолерантных и толерантных к действию антиконвульсантов, в крови и тканях мозга определялся уровень фенобарбитала, топирамата, ламотриджина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Кроме того, при этих условиях оценивали влияние исследуемых препаратов на длительность гексеналового сна, что позволило косвенно судить о функциональной активности цитохрома Р-450. Установлено, что у толерантных животных содержание фенобарбитала, топирамата и ламотриджина в крови и мозге не снижалось, а достоверно повышалось относительно контроля (нетолерантных). При этом фенобарбитал и ламотриджин проявляли свойства индукторов, а топирамат – ингибитора цитохрома Р-450. Полученные результаты свидетельствуют о нецелесообразности повышения дозы антиконвульсантов с целью преодоления толерантности, поскольку такой подход может привести к усилению их токсического действия без ожидаемого повышения фармакотерапевтического эффекта.

Ключевые слова: толерантность, фенобарбитал, ламотриджин, топирамат, содержание, кровь, мозг, цитохром Р-450

E. D. Movchan

Pharmacokinetics parameters of anticonvulsants on tolerant animals to their anticonvulsant effects

There were determined the levels of phenobarbital, lamotrigine, topiramate in the blood and brain tissue in experiments on white rats intolerant and tolerant to the action of anticonvulsants by high performance liquid chromatography. Moreover there were estimated effects of study drugs on the duration of hexenal sleep under these conditions as possible indirect indicator of the functional activity of cytochrome P-450. There were set that the contents of phenobarbital, lamotrigine, topiramate are not reduced in the blood and brain of tolerant animals but significantly increased relative to control (intolerant). Herewith phenobarbital and lamotrigine exhibited the properties of inductors, and topiramate showed the property of an inhibitor of cytochrome P-450. The results shown that it is not appropriate to increase the doses of anticonvulsants to overcome tolerance, because such an approach can leads to a strengthening of their toxic effects without the expected increase of pharmacotherapeutic effect.

Key words: tolerance, phenobarbital, lamotrigine, topiramate, content, blood, brain, cytochrome P-450

Надійшла: 26.06.2012 р.

Контактна особа: Мовчан Олена Дмитрівна, молодший науковий співробітник, відділ нейрофармакології, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», 14, вул. Ежена Потье, м. Київ, 03057. Тел.: (44) 456-92-27.

М. А. Мохорт, Н. М. Серединська, Л. М. Киричок, Т. П. Притула,
С. О. Мисливець, Г. В. Павлюк, І. В. Геращенко

Динаміка інтегральних показників життєдіяльності білих щурів з експериментальним ревматоїдним артритом за умов моно- та комплексного застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів і антагоніста кальцію

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ», м. Київ

*Ключові слова: ревматоїдний артрит,
інтегральні показники, нестероїдні
протизапальні лікарські засоби,
антагоністи кальцію*

Ревматичні захворювання, зокрема, ревматоїдні артрити (РА), є одними з найрозповсюдженіших захворювань. В Україні розповсюдженість РА становить 340 випадків на 100 тис. дорослого населення, переважно працездатного віку (20 – 50 років). В основі патогенезу РА лежить складне, недостатньо вивчене поєднання генетично детермінованих і набутих дефектів нормальних імунорегулюючих механізмів, що обмежують патологічну активацію імунної системи у відповідь на потенційно патогенні, а нерідко й фізіологічні стимули [1–5].

Гетерогенність патогенезу РА зумовлює складність його фармакотерапії, а можливість видужання є однією з найважливіших проблем медицини. Більшість лікарських засобів, які впливають на перебіг РА та можуть забезпечити тривалу ремісію, мають суттєві побічні ефекти й в 30–40 % випадків стають причиною відмови лікування базисними препаратами. Таким хворим, як правило, призначають нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ), які відносяться до переліку найважливіших симптоматичних засобів при ревматичних болях і є препаратами «першої лінії» [6–8]. Обґрунтуванням для призначення препаратів

цієї фармакотерапевтичної групи є їхня ефективність щодо усунення болю та набряку, яка зумовлена здатністю пригнічувати активність циклооксигенази (ЦОГ) – ключового ферменту перетворення арахідонової кислоти на простагландини [9–11].

На жаль, у більшості випадків ревматичних захворювань, у тому числі й при РА, виникає потреба призначати не лише НПЗЛЗ, а й інші лікарські засоби, зокрема ті, що впливають на серцево-судинну систему, тому що найпоширенішими вісцеральними проявами РА є саме ураження серцево-судинної системи, зокрема, ендокарда, перикарда з формуванням у подальшому клапанних вад серця [6, 10, 12, 13]. РА є важливим фактором розвитку атеросклерозу та серцевої недостатності, для нього характерно також ураження системи кровотворення та розвиток анемічного синдрому, обумовленого патогенним впливом прозапальних цитокінів. Указані фактори патогенезу РА обґрунтовують підвищений ризик захворюваності та смертності від серцевої недостатності серед хворих на РА.

Застосування НПЗЛЗ потребує особливої уваги через велику ймовірність зростання побічних ефектів на тлі розвитку РА. Зокрема, більше ніж у половини хворих на РА спостерігається артеріальна гіпертензія, що посилюється при лікуванні НПЗЛЗ, і особливо інгібіторами ЦОГ [6, 12, 13]. У зв'язку із цим, ураховуючи частоту застосування НПЗЛЗ у хворих на РА, стають

очевидними проблемами корекції артеріального тиску та теоретичного обґрунтування підбору антигіпертензивних засобів. У результаті аналізу численних даних літератури щодо активності НПЗЛЗ та корекції їхніх побічних, зокрема, кардіотоксичних ефектів антигіпертензивними препаратами, були відібрані інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (Диклофенак натрію – ДК; Німесулід – НМ) та сучасний антигіпертензивний і антиангінальний препарат – антагоніст кальцію дигідропіридинового ряду Амлодипін (АМ) [14].

Мета дослідження – вивчити вплив ДК та НМ за умов їхнього комплексного застосування з АМ на інтегральні показники (виживання, маса, приріст маси тіла, масові коефіцієнти внутрішніх органів, температура) щурів на моделі РА.

Матеріали та методи. Досліди проведено на дорослих білих щурах обох статей масою 150–165 г. Тварин утримували в пластикових клітках групами по 6 особин у кожній при температурі 22–26 °С, вологості повітря 65–75 %, звичайному світловому режимі «ніч-день», на стандартному комбікормовому раціоні харчування, за умов вільного доступу до води. Після акліматизації (14 діб) тварин розподіляли на групи з однаковою кількістю самців і самок у кожній. До першої групи входило 20 щурів (група інтактних тварин). Друга група (контрольна) включала 50 тварин, у яких викликали РА. Третя, четверта, п'ята групи включали по 35 щурів кожна, яким на тлі розвитку РА вводили ДК, НМ та АМ відповідно; до шостої та сьомої групи віднесено по 40 тварин, яким на тлі РА вводили ДК з АМ або НМ з АМ відповідно.

РА моделювали шляхом однократного субплантарного введення повного ад'юванта Фрейнда (АФ) у стопу задньої лівої кінцівки в дозі 0,1 мл. Саме цей агент є одним з найадекватніших, здатних відтворювати згаданий патологічний стан та проводити екстраполяцію отриманих даних на людину [15].

Тваринам 3–5 груп після однократної ін'єкції АФ, 1 раз на добу щоденно впродовж 60 діб вводили в шлунок ДК, НМ, АМ в умовно-терапевтичних дозах

8,0, 15,0 1,5 мг/кг [16, 17, 18] відповідно через спеціальний металевий зонд у вигляді завису в 1 %-му крохмальному клейстері. Тварини 5-ї групи, крім зазначеного, отримували АМ упродовж 7 діб (1 раз на добу) до введення АФ.

Вибір НПЗЛЗ за умов комплексної терапії зумовлений декількома міркуваннями [19–22]. По-перше, різні за хімічною будовою та селективністю відносно ЦОГ-1 та ЦОГ-2 НПЗЛЗ у різному ступені проявляють гіпертензивну дію. По-друге, різні за цими показниками НПЗЛЗ по-різному впливають на ефективність антиангінальних, антигіпертензивних препаратів. По-третє, кількість, характер та розвиток побічних реакцій у різних за селективністю до ЦОГ-1 та ЦОГ-2 НПЗЛЗ різні. По-четверте, очевидно, вони відрізнятимуться (кількість, характер та розвиток побічних реакцій) й за умов комплексного застосування НПЗЛЗ із препаратами інших фармакотерапевтичних груп.

Вибір АМ продиктовано широким його застосуванням як антиангінального та антигіпертензивного засобу групи дигідропіридинів третього покоління, який, за даними літератури, є одним із найефективніших та безпечніших препаратів даної фармакотерапевтичної групи [14, 23, 24]. Окрім цього, не з'ясовані питання щодо можливості сумісного застосування НПЗЛЗ та антагоністів кальцію цього хімічного класу з огляду на кількість та ступінь НПЗЛЗ-асоційованих кардіотоксичних впливів та ефективність і безпечність антигіпертензивної терапії.

Тваринам 6 та 7 груп, крім щоденного введення АМ упродовж 60 діб після застосування АФ, цей препарат (АМ) вводили ще й упродовж 7 діб 1 раз на добу до моделювання РА. У день моделювання РА щурам повторно через 60 хв вводили АМ, а досліджувані НПЗЛЗ тварини отримували через наступні 60 хв відповідно.

Спостереження за тваринами проводили в динаміці протягом 60 діб після введення АФ. При цьому візуальний огляд проводили щоденно, а летальність тварин, зміну температури та

маси тіла, масові коефіцієнти окремих внутрішніх органів оцінювали на 7, 14, 28, 42 та 60 добу. Оцінка клінічних проявів за умов розвитку власне патологічного стану (модель РА), і за умов моно- та комплексної терапії РА відбувалася за показниками зовнішнього виду тварин, стану суглобів, рухової активності, зміною поведінки, зоосоціальних відносин, здатності реагувати на зовнішні подразники, за проявом деяких вегетативних функцій.

Дослідження проводилися згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей. Експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стюдента.

Результати та їх обговорення. За умов моделювання РА шляхом однократного введення АФ як серед уражених 35 тварин, так і серед інтактних, загибелі в жодному випадку не спостерігали (табл. 1).

При застосуванні ДК на тлі розвитку РА зареєстровано загибель трьох тварин з 35 уже в перші 7 днів; упродовж

наступних 7–14 днів загинуло ще 5 та 3 щури відповідно. В інші терміни спостереження (до кінця досліду) усі тварини виживали. Таким чином, застосування ДК на тлі розвитку РА призводить до загибелі 31 % тварин порівняно з тваринами контрольної групи. За умов монотерапії НМ та АМ на тлі розвитку РА не зареєстровано жодного летального випадку впродовж усього періоду спостереження. Разом із тим, на відміну від тварин інших піддослідних груп, у щурів, яких лікували НМ, спостерігалася підвищена збудливість, агресивність, рухова гіперактивність, настороженість, а в частини тварин – виразка шкіри враженої АФ ступні.

Комплексне застосування АМ з ДК на тлі РА значно обтяжує розвиток патологічного процесу, про що свідчить зростання летальності серед тварин даної групи до 82,5 %. У даному випадку слід вказати на деяку негативну відмінність даної схеми лікування від монотерапії ДК (тварини гинули впродовж 21 доби), яка характеризувалася наявністю загибелі щурів упродовж усього терміну спостереження – 60 днів.

Таблиця 1

Виживання* щурів за умов застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів та амлодипіну на тлі ревматоїдного артриту

Група	Термін дослідження, доба							Загальна летальність
	n	7	14	21	28	42	60	
Інтактні тварини, % загибелі	50	0/50	0/45*	0/40*	0/35*	0/30*	0/25*	0/50
		0	0	0	0	0	0	0
АФ, % загибелі	50	0/50	0/45*	0/40*	0/35*	0/30*	0/25*	0/50
		0	0	0	0	0	0	0
АФ+ДК, % загибелі	35	3/35	5/27*	3/14*	0/11*	0/7	0/7	11/35
		8,6	18,5	21,0	0	0	0	31,0
АФ+НМ, % загибелі	31	0/26*	0/21*	0/16*	0/11*	0/7*	0/7	0/31
		0	0	0	0	0	0	0
АФ+АМ, % загибелі	31	0/26	0/21*	0/16*	0/14*	0/7*	0/7*	0/31
		0	0	0	0	0	0	0
АФ+ДК+АМ, % загибелі	40	1/40*	8/34*	4/29*	9/24*	9/18*	2/6	33/40
		2,5	23,5	13,8	37,5	50,0	33,3	82,5
АФ+НМ+АМ, % загибелі	40	0/40*	0/35*	1/30*	0/24*	2/19*	0/12	3/40
		0	0	3,3	0	10,5	0	7,5

Примітка. *Відношення кількості загинувших тварин до кількості в групі.

*Зменшення кількості тварин у групі у кожний наступний термін, що зумовлене не лише загибеллю щурів, а й запланованим виведенням їх для інструментального та біохімічного дослідження.

Сумісне застосування АМ з НМ призводило до загибелі 7,5 % тварин (21 доба – одна тварина з 30; 42 доба – дві тварини з 19).

Загалом клінічні прояви РА фактично є ідентичними в тварин усіх піддослідних груп, за винятком указаних вище симптомів при застосуванні НМ. Для тварин, особливо контрольної групи, характерні частіші випадки зміни частоти й глибини дихання та рухової активності, ціанозу кінцівок та вушних раковин, прояву рефлексів больового та обіймання, підвищеної настороженості, збудливості, незакономірної зміни реакції на зовнішні подразники, появи екзофтальму та птозу. Тремору, посмикування, фасцикуляції та судом у тварин усіх груп не спостерігали.

Підвищену больову чутливість, що супроводжувалася збудженням, агресивністю та дратівливістю, спостерігали у тварин усіх груп, за винятком тих, яких лікували АМ з НМ.

Специфічні клінічні ознаки ураження колінного та кульшового суглобів кінцівки, в яку було введено АФ, про-

являлися через 3–5 год після ін'єкції і характеризувалися набряком суглобів, почервонінням шкіри, вокалізацією при пальпації уражених суглобів тварин, наявністю на ступні виразок шкіри. Упродовж наступних трьох діб клінічні ознаки місцевого запального процесу посилювалися: зростав набряк та гіперемія шкіри, вовняний покрив у зоні вражених суглобів був комкуватим, на вигляд зволеним; спостерігався набряк вентральної частини ступні. Було помітним зниження рухливості ураженої кінцівки; ощадливий режим натискання на вражену кінцівку за ходи спостерігали в тварин усіх груп. У наступні 7–10 діб за візуальними спостереженнями збільшення набряку та гіперемії шкіри в зоні суглобу не відбувалося, хоча й набряк, і гіперемія шкіри, вокалізація при пальпації вражених суглобів та ступні були присутніми впродовж усього терміну спостереження. Як згадувалося вище, за умов патологічного процесу на вентральній частині ступні, на фалангах та на коліні кінцівки, в яку вводили АФ, протя-

Таблиця 2

*Динаміка маси тіла (г) за умов моно- та комплексної терапії
ревматоїдного артриту нестероїдними протизапальними
лікарськими засобами та амлодипіном*

Група тварин	Термін спостереження, доба					
	Вихідні дані	7	14	28	42	60
Інтактні, n = 44 Δ	164,3±3,1	178,4±11,53 +14,1	183,6±4,79* +19,3	195,0±10,5* +30,7	201,0±6,13* +36,7	231,7±11,0* +67,4
АФ (контроль), n = 30 Δ	168,7±7,1	164,1±3,9	189,7±4,17* +25,4	214,0±7,80* +49,7	225,3±4,81* +61,0	224,6±6,88* +60,0
АФ + ДК, n = 16 Δ	174,3±6,3	192,2±2,2*# +27,9	195,2±5,31* +30,9	211,0±12,7* +46,7	-	282,7±10,3*# +118,4
АФ + НМ, n = 16 Δ	166,3±7,7	203,4±3,4*# +39,1	220,4±7,5*# +56,1	241,5±10,5*# +77,2	261,0±13,4*# +96,7	292,8±6,70*# +128,5
АФ + АМ, n = 16 Δ	162,5±5,6	189,9±4,3*# +25,6	195,2±6,8* +30,9	204,4±3,55* +40,1	223,4±5,98* +59,1	231,7±6,77* +67,4
АФ + ДК + АМ, n = 16 Δ	161,3±5,5	172,9±4,3 +8,6	188,5±5,64* +24,2	192,9±6,88*# +28,6	205,8±14,5*# +41,5	212,0±9,25* +47,7
АФ + НМ + АМ, n = 16 Δ	164,3±4,1	178,7±4,17*# +14,4	193,2±5,63* +28,9	224,2±7,79* +59,9	248,8±10,5*# +84,5	251,9±11,2*# +87,6

Примітка. Δ приріст маси тіла щурів відносно вихідних даних;

* $P < 0,05$ порівняно до вихідних значень. # $P < 0,05$ відносно значень у тварин контрольної групи;

n – кількість тварин у групі.

гом першого тижня спостереження виникали виразки шкіри. Застосування НПЗЛЗ і антагоніста кальцію не усувало цього ефекту, не впливало на частоту виникнення, кількість та розташування виразок.

Спостереження за масою тіла входить до переліку основних показників стану тварин за умов розвитку кожної патології. Вихідна маса тіла тварин становила $164,3 \pm 3,1$ г ($n = 44$). У кінці експерименту маса тіла інтактних тварин та тварин контрольної групи закономірно зросла на 67,4 г та 60,0 г відповідно, що знаходиться в межах фізіологічної норми (табл. 2). Суттєве зростання маси тіла тварин викликав НМ не лише стосовно маси тіла інтактних щурів, а й відносно цього показника в тварин контрольної групи.

Процес активного розвитку ад'ювантного артриту (14–42 доба) порівняно з інтактними тваринами супроводжувався інтенсивнішим приростом маси тіла тварин (на 25,4–61,0 г відповідно).

За умов монотерапії ДК (період 14–28 доба) приріст маси тіла тварин дещо перевищував такий у інтактних тварин, а в кінці терміну спостереження значно його перевищував. Монотерапія НМ призводила до суттєвого закономірного зростання показника приросту маси тіла впродовж усього терміну спостереження відносно даного показника інтактних тварин та тварин з РА. Антагоніст кальцію АМ не впливав на приріст маси тіла тварин відносно даного показника у тварин контрольної групи.

Комплексне застосування ДК та АМ зменшувало приріст маси тіла тварин відносно тварин контрольної групи, тоді як комплексне застосування НМ та АМ (як і монотерапія НМ) сприяли закономірному зростанню приросту маси тіла. Отриманий результат дозволяє зробити припущення, що вибраному блокатору ЦОГ-2 притаманна здатність підвищувати масу тіла тварин за умов досліджуваного патологічного процесу.

За умов розвитку РА температура тіла щурів коливалася протягом усього терміну спостереження в межах фізіологічної норми – 37,5–38,5 °C.

Для виявлення можливих патологічних змін та органотропної дії АФ у тва-

рин різних груп наприкінці досліду після евтаназії та розтину щурів проводили макроскопічний огляд внутрішніх органів, розраховували їхні масові коефіцієнти. Було встановлено, що підшкірні лімфовузли звичайні за розміром, при пальпації – однакової щільності; серозні покриви черевної порожнини мали звичайний колір та структуру. Внутрішні органи за кольором, формою, розміром у тварин різних груп були ідентичними, зовнішня поверхня шлунка, печінки, нирок, наднирників рівна та гладенька, вузликові утворення відсутні. Підшлункова залоза рожево-сіруватого кольору, має тяжисто-розгалужену форму. Селезінка червоно-коричневого кольору, повнокровна, пружна.

Слизова оболонка шлунка в тварин різних груп відрізнялася за кольором, рельєфністю, наявністю точкових крововиливів, ерозій, виразок. Оцінка та аналіз змін слизової оболонки шлунка за умов даної патології та впливу лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп потребує особливої уваги та спеціальних досліджень.

Міокард на розрізі темно-червоний, однорідний. Легені світло-рожевого кольору, повітряні, листки плеври не змінені. Тимус блідо-рожевого кольору, має звичайну форму, розташування та щільність. Лімфатичні вузли грудної та черевної порожнини звичайного кольору, розміру та форми.

Зміни масових коефіцієнтів майже всіх внутрішніх органів не мали закономірного характеру. Винятком був лише тимус – орган, де відбувається процес диференціювання кровотворної клітини кістко-мозкового походження в імунокомпетентні Т-лімфоцити, які з коркової речовини мігрують до центральної мозкової речовини, а звідти з кров'ю та лімфою надходять до периферичних лімфатичних утворень. Можна припустити, що зміна саме масового коефіцієнта тимусу зумовлена патогенним фактором, адже РА, на думку численних дослідників [1, 3, 11, 25, 26] є імунним захворюванням. Згідно з отриманими даними, період інтенсивного розвитку РА (14–42 доба) супроводжувався суттєвим зростанням масового коефіцієнта тимуса (контроль; табл. 3).

**Масовий коефіцієнт тимуса на тлі ревматоїдного артриту
за умов моно- та комплексної терапії нестероїдними
протизапальними лікарськими засобами та амлодипіном ($M \pm m$)**

Група тварин, кількість (n)	Термін спостереження, доба					
	Вихідні дані	7	14	28	42	60
Інтактні, n = 24	0,12± 0,01	0,14± 0,01	0,13± 0,04	0,15± 0,02	0,15± 0,02	0,14± 0,01
АФ (контроль), n = 10	0,12± 0,01	0,140± 0,019*	0,200± 0,019*	0,260± 0,021*	0,244± 0,027*	0,150± 0,016
АФ + ДК, n = 5	0,12± 0,01	0,160± 0,015	0,210± 0,017*	0,10± 0,01*#	-	0,100± 0,009#
АФ + НМ, n = 5	0,12± 0,01	0,157± 0,013	0,130± 0,011#	0,170± 0,011#	0,150± 0,006#	0,110± 0,011*
АФ + АМ, n = 5	0,12± 0,01	0,190± 0,011*#	0,16± 0,02*#	0,221± 0,017*#	0,200± 0,015*	0,140± 0,019
АФ + ДК + АМ, n	0,12± 0,01	0,150± 0,021	0,130± 0,012#	0,12± 0,02#	0,19± 0,02*#	0,18± 0,03*#
		7	7	6	4	3
АФ + НМ + АМ, n	0,12± 0,01	0,190± 0,015*#	0,20± 0,02*^	0,210± 0,012*^	0,22± 0,01*^	0,18± 0,01*^
		7	7	6	7	7

Примітка. *Достовірно порівняно з вихідними даними;

достовірно порівняно з контролем;

^ достовірно порівняно з тваринами, яких лікували лише НМ.

У подальші терміни спостереження, коли, фактично, наступав період згасання патологічного процесу, викликаного однократним введенням АФ, відмічалася зниження масового коефіцієнта даного органа майже до вихідного значення.

Аналогічна динаміка масового коефіцієнта органа спостерігалася й у тварин, які отримували АМ, що може свідчити про відсутність його впливу на активність імунних процесів за умов патологічного стану. Препарати ДК і, особливо, НМ запобігають негативній дії АФ на орган за умов монотерапії, що підтверджувалося відсутністю зростання масового коефіцієнта в тварин відповідних груп.

Отримані дані є свідченням того, що на тлі РА НПЗЛЗ властиво коригувати масу органа, що відповідає за імунний статус.

Сумісне застосування ДК з АМ призводило до гальмування негативного впливу АФ на масовий коефіцієнт тимуса впродовж 28 діб, у наступні терміни спостереження відбувалося зростання цього показника відносно як вихідних даних, так і даних у тварин, які отримували лише АМ.

Комплексне застосування НМ із АМ не призводило до нормалізації масового коефіцієнта тимуса на тлі патологічного процесу. Водночас похідним дигідропіридинів така властивість не притаманна, у зв'язку з чим сумісне їхнє застосування є не лише недоцільним для нормалізації масового коефіцієнта тимуса (імунного статусу), а навіть антагоністичним відносно терапевтичної дії самого НМ.

Висновки

1. Одноразове субплантарне введення АФ у дозі 0,1 мл призводить до маніфестації процесу запалення суглобів, який у період активної фази розвитку патологічного процесу супроводжується закономірним зростанням показника приросту маси тіла та суттєвим збільшенням масового коефіцієнта тимуса, але не викликає загибелі тварин та зміни температури тіла.
2. Монотерапія НМ та АМ не викликає загибелі щурів на тлі РА, а застосування ДК призводить до загибелі 31 % тварин, причиною якої може бути взаємодія ДК з

патогенним агентом у період активного розвитку патологічного процесу та посилення ендотоксикозу внаслідок утворення цитокінів.

3. Зростання смертності щурів за умов комплексного застосування ДК із АМ (до 82 %) і НМ із АМ (до 7,5 %) обумовлене змінами фармако- та токсикодинаміки НПЗЛЗ під впливом АМ. Комплексне застосування НПЗЛЗ з АМ, вірогідно, є фактором, який посилює побічну дію або токсичність препаратів зазначених фармакотерапевтичних груп. За показником виживання

безпечнішим на тлі РА є комплексне застосування НМ із АМ, ніж ДК з АМ.

4. ДК та АМ за умов монотерапії РА не змінюють приріст маси тіла тварин, а НМ суттєво посилює вплив АФ на цей показник як за умов монотерапії, так і в комплексній терапії з АМ.
5. НПЗЛЗ здатні зменшувати приріст маси тимуса. Антагоністу кальцію така властивість не притаманна. Комплексне застосування ДК та АМ, на відміну від комплексного застосування НМ із АМ, призводить до коригування цього показника.

1. Малий М. Сучасні підходи для лікування ревматоїдного артриту / М. Малий // Здоров'я України. – 2010. – № 8 (237). – С. 57–66.
2. Матвеев О. В. Моніторинг безпеки лікарських засобів базисної терапії у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.01.28 / О. В. Матвеев. – К., 2010. – 20 с.
3. Насонов Е. Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита – блокада ко-стимуляции Т-лимфоцитов / Е. Л. Насонов // РМЖ. – 2009. – № 3 (17). – С. 2–7.
4. Шишкова К. В. Особливості функціонального стану серцево-судинної системи хворих на ревматоїдний артрит, поєднаний з ішемічною хворобою / К. В. Шишкова // Укр. мед. альманах. – 2009. – Т. 1, № 6. – С. 219–221.
5. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis / Aubry M. C., Maradit-Kremens H., Reinalda M. S. [et al.] // J. Rheumatol. – 2007. – V. 34. – P. 937–942.
6. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study / Graham D. J., Campen D., Hui R. [et al.] // Lancet. – 2005. – V. 365. – P. 475–481.
7. Increased Tumor Necrosis Factor – and Prostaglandin E2 Concentration in the Cerebrospinal Fluid of rats with inflammatory Hyperalgesia: The effects of analgetic Drugs / Bianchi M., Martucci C., Ferrario P. [et al.] // Anesth. Analg. – 2007. – № 104. – P. 949–954.
8. Фаражалла А. І. Оцінка ефективності застосування даларгіну при ураженні серцево-судинної системи у хворих на ревматоїдний артрит: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.01.12 / А. І. Фаражалла; Інститут кардіології. – К., 2006. – 20 с.
9. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клинические рекомендации / [А. Е. Каратеев, Н. Н. Яхно, Л. Б. Лазебник и др.]. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. – 167 с.
10. Муравьев Ю. В. Заболевания сердечно-сосудистой системы и нестероидные противовоспалительные препараты / Ю. В. Муравьев // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – Т. 2, № 2. – С. 43–49.
11. Насонов Е. Л. Сегодня в изучении патогенеза ревматических болезней на первый план выходят исследования механизмов хронического воспаления / Е. Л. Насонов // Фарматека. – 2005. – № 7. – С. 10–14.
12. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике / Каратеев А. Е., Алесеева Л. И., Братыгина Е. А., Аширова Т. Б. // РМЖ. – 2009. – Т. 17, № 21. – С. 1466–1471.
13. Ежов М. В. Артериальная гипертония и применение нестероидных противовоспалительных препаратов: преимущество амлодипина / М. В. Ежов // Артериальная гипертония. Consilium medicum. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 8–17.
14. Полосьяныч О. Б. Амлодипин как новый взгляд на антагонисты кальция / Полосьяныч О. Б., Силина Е. Г. // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 9. – С. 570–574.
15. Bendele A. M. Animal models of rheumatoid arthritis / A. M. Bendele // J. Musculoskel Neuron Interact. – 2001. – № 1 (4). – P. 377–385.
16. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВС при раннем артрите / Каратеев А. Е., Каратеев Д. Е., Лучихина Е. Л. [и др.] // РМЖ. – 2006. – № 16. – С. 24–29.
17. Вплив вінборону на величину протизапальної та знеболюючої дії диклофенаку при ад'ювантному артриті / Чорноіван Н. Г., Волощук Н. І., Бухтіарова Т. А. [та ін.] // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2008. – № 1–3. – С. 57–59.
18. Оценка эффективности, переносимости и безопасности нимесулида у детей с хроническим артритом / Алесеева Е. И., Валиева С. И. // Вopr. соврем. педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 6. – С. 84–88.

-
19. Колчин Ю. М. Особливості перебігу та лікування ревматоїдного артриту з супутньою гіпертонічною хворобою / Колчин Ю. М., Шишкова К. В. // Укр. мед. альманах. – 2009. – Т. 12, № 1. – С. 218–222.
 20. Forman J. P. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men / Forman J. P., Rimm E. B., Curhan G. C. // Arch. Intern. Med. – 2007. – V. 167. – P. 394–399.
 21. Forman J. P. Non-Narcotic Analgesic Dose and Risk of Incident Hypertension in US Women / Forman J. P., Stampfer M. J., Gary C. // Hypertension. – 2005. – V. 46. – P. 500–507.
 22. Analgesic use and risk subsequent hypertension in apparently healthy men / Kurth T., Hennekens C. H., Sturmen T. [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2005. – V. 165. – P. 1903–1909.
 23. Стрилец О. П. Новый комбинированный антигипертензивный препарат. Исследование острой токсичности / Стрилец О. П., Трутаев И. В., Стрельников Л. С. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2010. – Вип. XXIII, № 4. – С. 60–63.
 24. Liebson P. R. Блокаторы кальциевых каналов в спектре антигипертензивных средств / P. R. Liebson // Expert Opin. Pharmacother. – 2006. – V. 7, № 17. – P. 2385–2401.
 25. Насонов В. А. Применение нимесулида в ревматологии / Насонов В. А., Каратеев А. Е. // Трудный пациент. – 2010. – № 6-7. – С. 42–47.
 26. Значение нитрооксидергических механизмов в развитии адьювантного артрита / Белоголовых Л. А., Дубиков А. И., Медведь Е. Э. [и др.] // Pacific Medical J. – 2008. – № 4. – P. 39–41.

**Н. А. Мохорт, Н. Н. Серединская, Л. М. Киричок, Т. П. Притула,
С. А. Мисливець, Г. В. Павлюк, И. В. Геращенко**

**Динамика интегральных показателей жизнедеятельности белых крыс
с экспериментальным ревматоидным артритом в условиях моно-
и комплексного применения нестероидных противовоспалительных
лекарственных средств и антагониста кальция**

На фоне экспериментального ревматоидного артрита, вызванного субплантарным введением полного адьюванта Фрейнда, показаны особенности изменений интегральных показателей (выживание, масса тела, массовые коэффициенты внутренних органов) в условиях моно- и комплексного применения НПВС и антагониста кальция. Установлено, что адьювант Фрейнда, а также средства терапии – нимесулид и амлодипин не вызывают гибели животных. Диклофенак приводит к гибели 31 % крыс на фоне патологического процесса, а совместное применение диклофенака и амлодипина способствует увеличению летальности животных до 82 %. Комплексное применение нимесулида и амлодипина тоже приводит к увеличению смертности животных до 7,5 %.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, интегральные показатели, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, антагонисты кальция

**N. A. Mokhort, N. N. Seredynskaya, L. M. Kyrychok, T. P. Prytula, S. A. Myslyvets,
G. V. Pavlyuk, I. V. Gerashchenko**

Changes of the integral parameters of the white rat's life activity under experimental rheumatoid arthritis and mono- or complex applications of non-steroid antiinflammatory drugs and the calcium antagonist

On white rats with experimental rheumatoid arthritis caused by the complete Freund's adjuvant subplantar introduction were displayed changes of the integral parameters (survival, body weight, mass ratio of the organs) under the mono- and complex therapy of NSAIDs with calcium antagonist. It has been established that the Freund's adjuvant, as well as the means of therapy – Nimesulide and Amlodipine did not cause death of the animals. The mortality of rats caused by Diclofenac was 31 % against the parameters of rats under pathologic process. Use of Diclofenac with Amlodipine promoted the growth of the animal mortality to 82 %. The complex use of combination Nimesulide and Amlodipine also increased mortality of the animals to 7,5 %.

Key words: rheumatoid arthritis, integrated indexes, non-steroid drugs, calcium antagonists of dyhidropiridine range

Надійшла: 14.05.2012 р.

Контактна особа: Мохорт М. А., ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», 14, вул. Ежена Потье, м. Київ, 03057. Тел.: (44) 456 42 56.

В. В. Сачок¹, Л. Л. Аршиннікова²

Вплив блокаторів кальцієвих каналів, амлодипіну та димедипіну, на стан енергетичного обміну в серці щурів за умов адреналінової міокардіодистрофії

¹ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: амлодипін, димедипін, АТФ, АДФ, АМФ, показники енергетичного обміну, серце

У кардіологічній практиці для лікування серцево-судинних захворювань широко використовується амлодипін, блокатор кальцієвих каналів третього покоління, похідне дигідропіридину. Амлодипін блокує трансмембранне надходження іонів кальцію крізь повільні потенціалзалежні Ca^{2+} -канали L-типу в клітині міокарда та гладенькі м'язи артеріальних судин. Амлодипін застосовується як антиангінальний та антигіпертензивний засіб при ішемічній хворобі серця (ІХС), артеріальній гіпертензії, хронічній серцевій недостатності [1].

Останніми десятиліттями однією з головних причин розвитку кардіоваскулярної патології вважають вплив стресорних реакцій, що спричиняють відносно стійкі ішемічні пошкодження серця з розвитком артеріальної гіпертензії, коронарного атеросклерозу, ІХС. Реакції на довготривалий стрес потенціюють існуючі ішемічні зміни в серці та викликають некоронарогенні ушкодження неішемізованих ділянок міокарда [2, 3].

Дія великих доз катехоламінів активує аденілатциклазу, у результаті збільшується концентрація цАМФ і надходження іонів Ca^{2+} у кардіоміоцити крізь повільні кальцієві канали L-типу, реалізується ліпідна тріада пошкодження мембран клітин за рахунок активації перекисного окиснення ліпідів, фосфоліпаз та детергентної дії жирних кислот. У подальшому погіршується діяльність катіонних насосів, проникність мембран сарколеми та саркоплазматичного рети-

кулуму. Надлишок іонів Ca^{2+} у саркоплазмі та мітохондріях кардіоміоцитів призводить до роз'єднання окисного фосфорилування, порушення скорочення та розслаблення міофібрил, пригнічення функціонування кардіоміоцитів з прогресивним розвитком енергетичного дефіциту міокарда. Катехоламіни діють також на гладеньку мускулатуру судин серця, обумовлюють стійкий спазм судин, сприяючи тим самим порушенню коронарного кровообігу [2, 4, 5].

Мета дослідження – вивчити вплив блокаторів кальцієвих каналів третього покоління, похідних 1,4-дигідропіридину, амлодипіну та нового фторвмісного препарату димедипіну, на стан енергетичного гомеостазу в тканині серця щурів за умов адреналінової міокардіодистрофії.

Матеріали та методи. Досліди проведені на 55 нелінійних щурах обох статей масою $177,49 \pm 7,5$ г, отриманих з віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Тварин було розподілено на 4 групи: 1 група – інтактні тварини ($n = 11$); 2 – неліковані тварини з адреналіновою міокардіодистрофією (АМ) (контроль) ($n = 16$); 3 – тварини з АМ, ліковані амлодипіном (Україна, ТОВ «ФК Здоров'я») у дозі 1,5 мг/кг маси тіла тварин ($n = 14$); 4 – щури з АМ, ліковані димедипіном [6] у дозі 1,5 мг/кг маси тіла тварин ($n = 14$). Дози амлодипіну та димедипіну були установлені з розрахунку шестиразового зменшення $1/100 \text{ ЛД}_{50}$. Адреналінову міокардіодистрофію в щурів моделювали одноразовим внутрішньочеревинним введенням адреналіну гідротартрату (ФФ «Дарниця») у дозі 1,8 мг/кг маси тіла тварин [4]. Перше введення амлодипіну або димедипіну проводили

через 30 хв після введення адреналіну гідротартрату. Лікування проводили впродовж 7 діб, досліджувані препарати (амлодипін, димеодипін) вводили внутрішньоплунково один раз на добу.

Усі роботи з експериментальними тваринами проводили з урахуванням вимог «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою метою» (м. Страсбург, 1986 р.). Тварин виводили з експерименту на 1 та 7 добу шляхом дислокації шийних хребців. Їхні серця після видалення з грудної порожнини відмивали охолодженим 0,9 % розчином KCl та поміщали в рідкий азот. Тканину серця гомогенізували до консистенції порошку. У нейтралізованому 5 М K_2CO_3 безбілковому перхлорному екстракті (0,6 М $HClO_4$) визначали рівень вільних аденілових нуклеотидів АТФ, АДФ, АМФ методом високовольтного електрофорезу на папері з наступною спектрофотометрією на СФ-26 при довжині хвиль 260 та 290 нм [7].

На підставі отриманих даних розраховували наступні показники, що характеризують стан енергетичного обміну [8]:

суму аденілових нуклеотидів (Σ АН), енергетичний заряд (ЕЗ) за формулою:

$$ЕЗ = [АТФ] + [1/2 АДФ] / [АТФ] + [АДФ] + [АМФ];$$

енергетичний потенціал (ЕП):

$$ЕП = [АТФ] / [АДФ];$$

термодинамічний контроль дихання (ТКД):

$$ТКД = [АДФ] / [АМФ];$$

індекс фосфорилування (ІФ):

$$ІФ = [АТФ] / [АДФ] + [АМФ];$$

коефіцієнт порівняння ($K_{пор}$):

$$K_{пор} = [АТФ] + [АМФ] / [АДФ].$$

Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Ст'юдента за допомогою комп'ютерної програми «MSExcel-2007» (Microsoft Corp., USA). Результати розцінювалися як достовірні при $P \leq 0,05$. При попарному порівнянні використовували поправку Бонферроні [9].

Результати та їх обговорення. Отримані результати досліджень наведено в таблиці. Було встановлено значне порушення пулу аденілових нуклеотидів у тканині серця щурів із модельованою патологією впродовж усього терміну спостереження (7 діб). Так, на 1 та 7 добу експерименту спостерігається вірогідне ($P < 0,05$) зниження суми аденілових нуклеотидів у контрольній групі тварин відносно інтактної групи на 32 та 23 % відповідно. Це відбувається за рахунок достовірного зниження рівня АТФ і АДФ та зростання вмісту АМФ у даних групах порівняно з аналогічними показниками інтактної групи на 1 та 7 добу, що може вказувати на активний розпад та пригнічення синтезу АТФ у тканині міокарда щурів контрольних груп.

Застосування амлодипіну або димеодипіну в щурів на тлі викликаної патології призводить до вірогідного ($P < 0,05$) підвищення суми аденілових нуклеотидів порівняно з відповідними контрольними групами тварин в обидва терміни спостереження, за рахунок достовірного підвищення АТФ і АДФ та зниження АМФ. Лікування піддослідних тварин амлодипіном або димеодипіном сприяє нормалізації наприкінці експерименту (7 доба) показника суми аденілових нуклеотидів та усуненню дисбалансу пулу аденілових нуклеотидів у міокарді.

Для детальнішої оцінки впливу препаратів амлодипіну чи димеодипіну на біоенергетичні процеси в тканині серця щурів за умов адреналінової міокардіодистрофії були розраховані показники, що характеризують стан енергосинтезу та енерговитрат у тканині серця.

Встановлено, що величина енергетичного заряду (ЕЗ), яка вказує на здатність клітин виконувати енергозалежні процеси, у контрольній групі на 1 та 7 добу досліджень вірогідно знижена на 28 та 22 % відповідно щодо показників інтактної групи. Застосування амлодипіну чи димеодипіну в піддослідних тварин сприяє вірогідному збільшенню показника ЕЗ упродовж обох термінів спостереження порівняно з відповідним контролем та наближення його до рівня інтактних тварин, що свідчить про відновлення енергетичного обміну та активації реакції біосинтезу в клітинах міокарда.

Вплив амлодипіну та димеодипіну на рівень аденілових нуклеотидів (мкмоль/г) і показники енергетичного обміну (відн. од.) у тканині серця щурів при адреналіновій міокардіодистрофії ($M \pm m$)

Показ- ник	Інтактні (n = 11)	Контроль (адреналінова міокардіодистрофія)		АМ + амлодипін		АМ + димеодипін	
		1 доба (n = 8)	7 доба (n = 8)	1 доба (n = 7)	7 доба (n = 7)	1 доба (n = 7)	7 доба (n = 7)
АТФ	2,99 ± 0,14	1,46 ± 0,19*	1,82 ± 0,19*	2,54 ± 0,14 [#]	2,72 ± 0,20 [#]	2,48 ± 0,16 [#]	2,97 ± 0,17 [#]
АДФ	2,18 ± 0,13	1,27 ± 0,14*	1,42 ± 0,14*	1,80 ± 0,08 [#]	2,03 ± 0,06 [#]	1,69 ± 0,1 [#]	1,91 ± 0,07 [#]
АМФ	1,20 ± 0,09	1,58 ± 0,10*	1,69 ± 0,16*	1,08 ± 0,09 [#]	0,99 ± 0,06 [#]	1,12 ± 0,1 [#]	1,02 ± 0,1 [#]
Σ АН	6,38 ± 0,27	4,32 ± 0,26*	4,93 ± 0,20*	5,43 ± 0,13 [#]	5,74 ± 0,26 [#]	5,29 ± 0,19 [#]	5,91 ± 0,17 [#]
ЕЗ	0,64 ± 0,01	0,46 ± 0,04*	0,50 ± 0,02*	0,63 ± 0,01 [#]	0,65 ± 0,009 [#]	0,62 ± 0,02 [#]	0,66 ± 0,02 [#]
ЕП	1,40 ± 0,07	1,10 ± 0,06*	1,35 ± 0,18	1,43 ± 0,10 [#]	1,34 ± 0,09	1,48 ± 0,1 [#]	1,55 ± 0,1
ТКД	1,89 ± 0,16	0,87 ± 0,13 [·]	0,93 ± 0,15 [·]	1,78 ± 0,20 [#]	2,09 ± 0,13 [#]	1,58 ± 0,14 [#]	1,99 ± 0,2 [#]
ІФ	0,90 ± 0,04	0,50 ± 0,06 [·]	0,59 ± 0,06 [·]	0,88 ± 0,060 [#]	0,89 ± 0,05 [#]	0,9 ± 0,08 [#]	1,03 ± 0,08 [#]
K _{пор}	1,97 ± 0,10	2,65 ± 0,39	2,71 ± 0,38	2,05 ± 0,18	1,83 ± 0,10	2,14 ± 0,09	2,08 ± 0,08

Примітка. * Достовірність відмінностей порівняно з інтактними тваринами, $P \leq 0,05$;

[#]достовірність відмінностей порівняно з контролем $P \leq 0,05$; n – кількість спостережень.

Енергетичний потенціал клітин (ЕП), що вказує на активність дихального ланцюга мітохондрій, у контрольній групі тварин на 1 добу досліджень вірогідно знижений на 21 %, на 7 добу достовірних змін не відмічали порівняно з інтактною групою. Застосування амлодипіну або димеодипіну підвищує показник ЕП на 1 добу на 30 та 35 % відповідно порівняно з аналогічним контролем. При цьому введення препаратів (амлодипіну чи димеодипіну) щурам із патологією на всіх етапах дослідження запобігає зниженню швидкості дихання мітохондрій клітин серця.

Також, у контрольних групах показник термодинамічного контролю дихання (ТКД) порівняно з інтактними тваринами достовірно знижений на 54 % та 51 % на 1 та 7 добу експерименту відповідно, що свідчить про порушення процесу фосфорилування клітин міокарда в цілому за умов експериментальної патології. При проведенні лікування тварин амлодипіном чи димеодипіном показник ТКД збільшується відносно відповідного контролю та залишається стабільним майже на рівні інтактних тварин упродовж експерименту (7 діб).

Аналогічна динаміка відзначається щодо величини індексу фосфорилування (ІФ), що вказує на зменшення інтенсивності фосфорилування в щурів з моделюваною патологією – на 44 та 34 % порівняно з інтактними тваринами на 1 та 7 добу досліджень відповідно. Використання препаратів (амлодипіну чи димеодипіну) призводить до нормалізації показника ІФ до рівня інтактної групи тварин на обох етапах досліджень.

Співвідношення прямої та зворотної реакції перетворень АДФ, на що вказує коефіцієнт порівняння ($K_{\text{пор}}$) у контрольних та піддослідних групах тварин порівняно з інтактними тваринами, залишається практично незмінним на всіх етапах досліджень.

Таким чином, лікування амлодипіном або димеодипіном піддослідних груп тварин за умов модельованої патології виявилось ефективним та призвело до стабілізації та відновлення пулу аденілових нуклеотидів і розрахункових показників енергетичного обміну в серцях щурів упродовж експерименту (7 діб).

Позитивний вплив досліджуваних блокаторів кальцієвих каналів – амлодипіну та димеодипіну на міокард тварин

при адреналіновій міокардіодистрофії вочевидь обумовлений здатністю цих препаратів блокувати надходження іонів кальцію в клітини, що виражається в скороченні міофібрил кардіоміоцитів, дилатації судин серця, унаслідок чого підвищується забезпечення міокарда киснем та зниження споживання енергії, що веде до оптимізації енергетичного обміну.

Висновки

1. Блокатори кальцієвих каналів третього покоління похідні 1, 4-дигідропіридину, амлодипін та димео-

дипін, мають кардіопротекторну дію, усувають порушення показників енергетичного гомеостазу в міокарді щурів за умов адреналінової міокардіодистрофії шляхом збереження пулу аденілових нуклеотидів.

2. За кардіопротекторною активністю на моделі адреналінової міокардіодистрофії димеодин, новий блокатор кальцієвих каналів, фторвмісне похідне 1, 4-дигідропіридину, не поступається референтному препарату амлодипіну.

1. Costanzo P. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients / P. Costanzo, P. Perrone -Filardi, M. Petretta [et al.] // J. Hypertens. – 2009. – V. 27, № 6. – P. 1136–1151.
2. Schwartz A. R. Toward a causal model of cardiovascular responses to stress and the development of cardiovascular disease / A. R. Schwartz, W. Gerin, K. W. Davidson [et al.] // Psychosom Med. – 2003. – V. 65. – P. 22 – 35.
3. Бобров В. О. Стрес – індукована ішемія міокарда: детермінанти розвитку, своєрідність клініки та обґрунтування диференційованої терапії. Методичні рекомендації / В. О. Бобров, А. П. Степаненко, Л. В. Клименко – Изд. Київ, 2008. – 38 с.
4. Сауля А. И. Постстрессорные нарушения функции миокарда / А. И. Сауля, Ф. З. Меерсон. – Кишинев : Штиинца, 1990. – 161 с.
5. Маркова О. О. Міокардіодистрофії і реактивність організму / О. О. Маркова. – Т.: Укрмедкнига, 1998. – 150 с.
6. Мохорт М. А. Кардіотропна дія нового антагоніста кальцію дигідропіридинового ряду / М. А. Мохорт, Н. М. Серединська, А. С. Шаламай // Вісник Вінниць. нац. мед. універ. – 2007. – Т. 11. – № 2/1. – С. 489–493.
7. Sato T. K. Electrochromatographic separation of inorganic phosphate adenosine monophosphate, adenosine diphosphate and adenosine triphosphate / T. K. Sato, T. F. Thomson, W. T. Danforth // Analyt. Biochem. – 1963. – № 5. – P. 542–547.
8. Ланинджер А. Основы биохимии / А. Ланинджер – М. : Мир, 1985. – Т. 1-3. – 1056 с.
9. Лапач С. Н. Статистика в науке и в бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2002. – 639 с.

В. В. Сачек, Л. Л. Аршинникова

Влияние блокаторов кальциевых каналов, амлодипина и димеодинина, на состояние энергетического обмена в сердце крыс в условиях экспериментальной адреналиновой миокардиодистрофии

Проведенные исследования свидетельствуют о восстановлении уровня адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ), показателей энергетического обмена в сердцах крыс после проведенного лечения блокаторами кальциевых каналов третьего поколения, производными 1, 4- дигидропиридинового ряда, амлодипином (1,5 мг/кг) или димеодинином (1,5 мг/кг) в условиях экспериментальной адреналиновой миокардиодистрофии.

Ключевые слова: амлодипин, димеодинин, АТФ, АДФ, АМФ, показатели энергетического обмена, сердце

V. V. Sachok, L. L. Arshinnikova

The effects of calcium channel blockers amlodipine and dimeodipine on the state of energy metabolism in the rat's heart under experimental adrenaline myocardiodystrophy

Executed studies have shown the restoration of adenine nucleotides levels (ATP, ADP, AMP), indicators of energy metabolism in rat hearts after treatment by amlodipine (1,5 mg/kg) or dimeodipine (1,5 mg/kg) calcium channel blockers of third generation, derivatives of 1, 4 – dihydropyridine, during experimental adrenaline myocardiodystrophy.

Key words: amlodipine, dimeodipine, ATP, ADP, AMP, indicators of energy metabolism, heart

Надійшла: 27.06.2012 р.

Контактна особа: Сачок В. В., ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», вул. Е. Потьє, 14, м. Київ, 03680. Тел.: (44) 456-82-90.

Н. А. Цубанова

Вплив спіроциклічного похідного оксіндолу на показники енергетичного обміну та гістоструктуру міокарда за умов гострої ізадринової патології

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: спіроциклічне похідне оксіндолу, кардіопротекторний ефект, гістоструктура міокарда, енергетичний обмін

Пошук обґрунтованих шляхів впливу на патогенетичні механізми розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) залишається актуальною проблемою сучасної фармації та медицини [8, 10, 12, 15]. Відомо, що провідна ланка в патогенезі ССЗ – це гіпоксичні ураження, на тлі яких відбувається порушення процесів енергоутворення [2, 11, 13] та активація вільно-радикального окиснення структурних ліпідів біологічних мембран [9, 14]. Набутий енергодефіцит та пригнічення енергозалежних процесів обумовлює введення в сучасні схеми фармакотерапії ССЗ антигіпоксантив, здатних відновлювати енергетичний метаболізм клітини [2, 3, 8]. Одним із таких препаратів є мексидол – засіб з антигіпоксантною та метаболічною дією, для якого доведена доцільність застосування при серцево-судинних захворюваннях [5].

Перспективною в плані пошуку нових антигіпоксантив для терапії ССЗ є оригінальна сполука – 4,3'-спіро [(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано [3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол] (у подальшому сполука 77, синтезована у НФаУ канд. фарм. наук Р. Г. Редькіним та професором Л. А. Шемчуком), для якої в попередніх дослідженнях доведена значна антигіпоксантина активність [6].

Суттєвий інтерес становить стан метаболізму серцевого м'яза за умов гострої патології, що в наступному може бути відправним пунктом для пошуку речовин з антигіпоксичною, антиоксидант-

ною та енергозберігаючою дією. *Мета дослідження* – вивчення впливу нової сполуки на енергетичний обмін та гістоструктуру міокарда за умов гострого ізадринного міокардиту для виявлення можливої кардіопротекторної дії.

Матеріали та методи. Ізадринний міокардит викликали в білих безпорідних щурів-самців масою 190–240 г внутрішньом'язовим введенням розчину ізадрину в дозі 60 мг/кг протягом 4-х діб [1]. Ізадрин викликає підвищення роботи серця та потреби міокарда в кисні, що призводить до гіпоксії та ішемії серцевого м'яза. Розвивається активація лізосомальних ферментів та аутоліз кардіоміоцитів, спостерігається типова запальна реакція з перевагою проліферативних процесів. Сполуку 77 у дозі 5 мг/кг, що має найбільший антигіпоксантичний ефект [6], вводили щодня в шлунок у лікувально-профілактичному режимі протягом 6 діб (4 доби на тлі введення ізадрину та 2 доби після моделювання міокардиту). Препарат порівняння мексидол виробництва ВАТ «Мир-фарм», Росія, вводили щурам-самцям у дозі 100 мг/кг за аналогічною схемою. Контрольні тварини одержували еквівалентну кількість води.

Для оцінки впливу сполуки 77 на енергетичний обмін досліджували вміст у міокарді макроергічних фосфатів – АТФ, АДФ, АМФ (мкмоль/г сухої ваги тканини серця). Обробку екстрактів проводили за допомогою наборів реактивів фірми «Мангайм» (Німеччина). Для дослідження вмісту макроергів використовували метод Лампрехта та Тротшоляда [7].

Енергетичний заряд розраховували за наступною формулою [2]:

$$\text{Енергетичний заряд} = \text{АТФ} + 0,5\text{АДФ} / \text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ}$$

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistika 6.0. з використанням критерію Ст'юдента.

Для гістологічного дослідження проводили фіксування сердець щурів усіх груп після повної зупинки скорочення органа в 10 % розчині формаліну. Поперекову пластинку із серця тварин вирізали через увесь орган на рівні середини обох шлуночків. Зразки зневоднювали в спиртах зростаючої міцності, занурювали в целюдин-парафін. Мікротомовані зрізи фарбували гематоксиліном та еозином [4]. Мікроскопічне вивчення препаратів проводили під мікроскопом Mikros 400. Мікрофотографування здійснювали цифровим фотоапаратом Nicon Col Pix4500. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 4GH за допомогою програми Nicon View 5. Морфологічні дослідження проведені на базі ЦНДЛ НФаУ за допомогою ст. наук. співроб. Ю. Б. Лар'яновської.

Результати та їх обговорення. Відомо, що ферменти дихального ланцюга та дегідрогенази циклу Кребса багато в чому визначають інтенсивність аеробного окиснення – основного шляху утворення енергії. У зв'язку із цим важливо було дослідити динаміку вмісту АТФ та її метаболітів. Проведені біохімічні дослідження з встановлення вмісту аденілових нуклеотидів у серцевому м'язі на тлі гострого ізадринового міокардиту показали, що модельна патологія викликає значні зсуви в енергетичному обміні міокарда (таблиця).

Не зважаючи на включення компенсаторних біохімічних механізмів, у тварин групи контрольної патології зареєстровано розвиток значного енергодефіциту. Одночасно зі зменшенням на 36 % вмісту АТФ було виявлено накопичення продуктів її розпаду – АДФ і АМФ, та вірогідне зниження енергетичного заряду, інтегративного показника, що об'єднує три компоненти аденілової системи.

Уведення сполуки 77 стабілізувало енергетичний обмін міокарда до рівня показників інтактного контролю. Вірогідне підвищення вмісту АТФ (на 46 % відносно контрольної патології), зниження АДФ та АМФ (на 23 та 40 % відносно контрольної патології відповідно) та відновлення енергетичного заряду свідчать про здатність нової сполуки попереджувати розвиток енергетичного дефіциту активності на рівні мексидолу.

За даними проведених гістологічних досліджень установлено, що в інтактних щурів міокард мав вигляд єдиного масиву жмутьків серцево-м'язових волокон, що змінювали свій напрям. Синтиціальна структура масиву волокон не змінена, на погляд волокна однакові за товщиною, рівномірно пофарбовані, помірно анастомозують між собою. Кардіоміоцити у волокнах розташовані послідовно один за одним. Ядра кардіоміоцитів витягнутої або овальної форми, звичайні за розміром та локалізацією, нормохромні, з чіткою хроматиною субстанцією, ядерцем. Простежувалася поперечна посмугованість міофібрил. Міжволокневі та міжжмуть-

Таблиця

Вплив сполуки 77 та мексидолу на показники енергетичного обміну в міокарді щурів із гострим ізадриновим міокардитом (n = 6)

Показник	Групи тварин			
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Сполука 77, 5 мг/кг	Мексидол, 100 мг/кг
АТФ, мкмоль/г	6,02±0,16	3,88±0,17***	5,69±0,13##	5,24±0,15*#
АДФ, мкмоль/г	0,81±0,03	1,07±0,04**	0,83±0,03#	0,85±0,02#
АМФ, мкмоль/г	0,38±0,01	0,68±0,02***	0,41±0,01##	0,44±0,02##
Енергетичний заряд	0,890±0,002	0,782±0,005***	0,880±0,005##	0,866±0,003***

Примітка. *Достовірні відмінності з показниками групи інтактного контролю, $P < 0,05$; ** достовірні відмінності з показниками групи інтактного контролю, $P < 0,01$; *** достовірні відмінності з показниками групи інтактного контролю, $P < 0,001$; # достовірні відмінності з показниками контрольної патології, $P < 0,01$; ## достовірні відмінності з показниками контрольної патології, $P < 0,001$.

кові проміжки помірні. Уміст сполучнотканинних клітин у міжмуткових та міжволокневих прошарках не значний. Дрібні вени в зовнішніх шарах міокарда повнокровні. Артерії дрібного та середнього калібру мали звичайні за товщиною судинні стінки, просвіт судин помірний (рис. 1).

У тварин групи контрольної патології в міокардальній структурі виявлені виразні порушення у вигляді різного розміру ділянок деструкції серцево-м'язових волокон (мікронекрози). Найчастіше вогнища деструкції локалізувалися в лівому шлуночку, а саме у найвразливіших функціонально зонах – сосочкових м'язах, рідше в субепікардальних та середніх пластах м'язових волокон. На місцях деструкцій загиблі фрагменти волокон заміщувалися клітинними інфільтратами, в складі яких були переважно лімфо-гістіоцитарні елементи з домішкою недиференційова-

них клітин. Інфільтрати мали, головним чином, ізольований вогнищевий характер, але місцями мали вигляд полосоподібних скупчень (рис. 2 а, б). Зрідка виявляли більш «свіжі» пошкодження волокон. Вони охоплювали невеликі групи кардіоміоцитів з просвітленою цитоплазмою, розбухлими міофібрилами, лізованими або гіпохромними ядрами. У стромі поруч з такими кардіоміоцитами спостерігали збільшену клітинну насиченість. Місцями видно нашарування «свіжих» та «старих» пошкоджень (рис. 2 в). На ділянках міокарда, що зберігали свою структуру, стан волокон без особливостей, хоча місцями деякі волокна були набряклі, поперекова посмугованість міофібрил часто затушована.

Уведення сполуки 77 сприяло значному покращанню стану серцевого м'яза. У переважної більшості щурів вогнища деструкції мали поодинокий, дрібний характер, виявлені лише на верхівках сосочкових м'язів лівого шлуночка.

Клітинні інфільтрати, що формувалися на місці пошкоджених фрагментів волокон, мали в своєму складі не лише лімфоцитарно-гістіоцитарні елементи, а й молоді фібробластичні клітини, що свідчило про початок процесу репарації. У деяких випадках мали місце не мікронекрози, а субміліарні клітинні скупчення (рис. 3). «Свіжі» пошкодження серцевого м'яза були відсутні, де-не-де посилена клітинна насиченість міжмуткових проміжків. Загалом, меншим було набухання міофібрил, виразнішою поперекова посмугованість волокон.

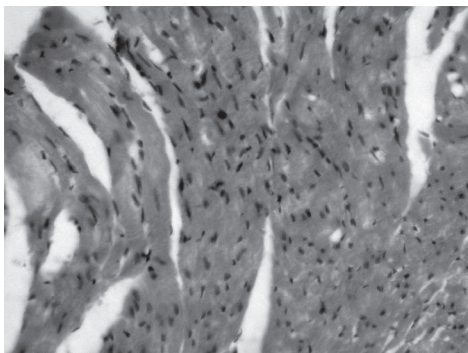
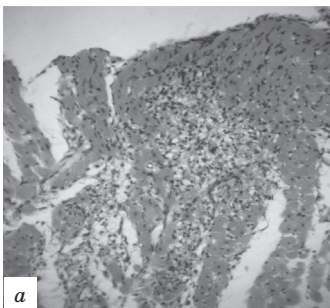
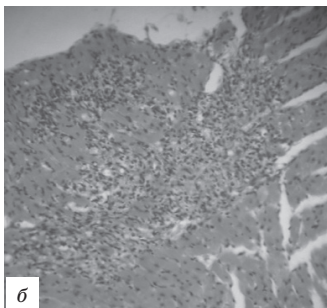


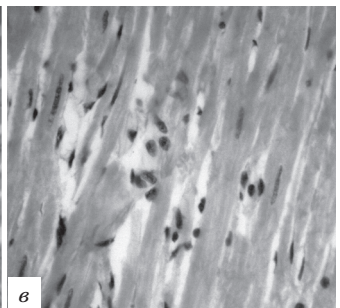
Рис. 1. Міокард інтактного щура. Нормальний стан серцево-м'язових волокон (ділянка сосочкових м'язів лівого шлуночка). Гематоксилін-еозин. $\times 200$.



а



б



в

Рис. 2. Міокард щура після введення ізадрину. Обширні клітинні інфільтрати («старі» пошкодження) на місці загиблих волокон у сосочкових м'язах (а) та середніх пластах м'язових волокон (б) лівого шлуночка; «свіже» пошкодження групи кардіоміоцитів (в). Гематоксилін-еозин. а-б – $\times 100$, в – $\times 200$.

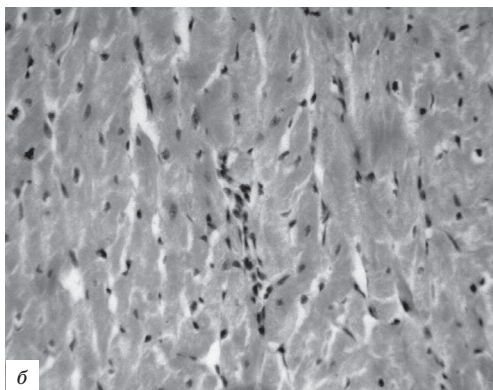
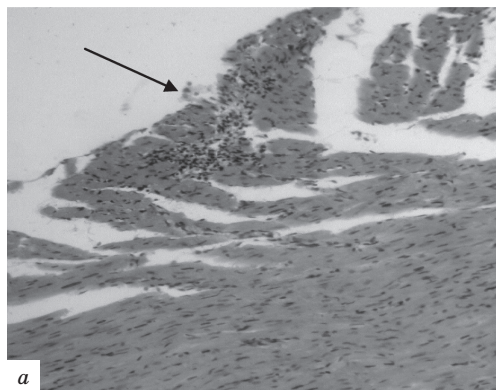


Рис. 3. Міокард щура, якому вводили сполуку 77 на тлі ізадринової патології: а – дрібна гранульома на верхівці сосочкового м'яза лівого шлуночка ($\times 100$); б – субміліарне клітинне скупчення ($\times 200$). Гематоксилін-еозин.

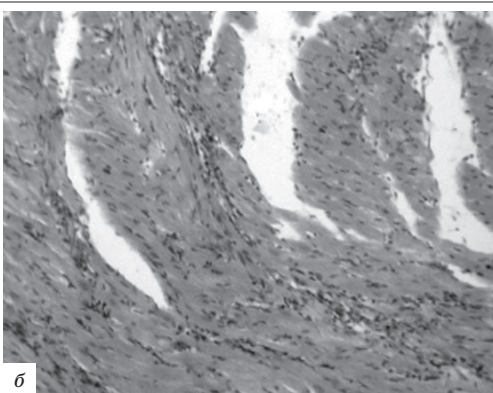
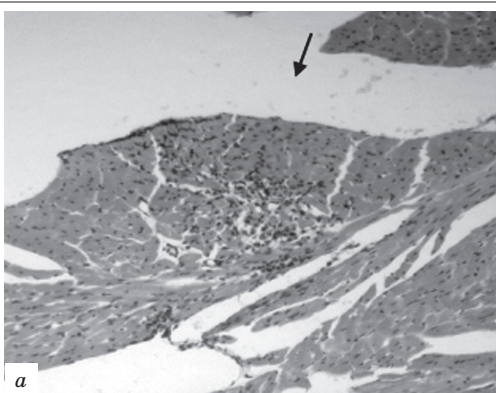


Рис. 4. Міокард щура, якому вводили мексидол на тлі ізадринової патології: а – помірна гранульома на місці вогнища деструкції; б – розповсюджені полосоподібні клітинні скупчення. Гематоксилін-еозин. $\times 100$.

Уведення в тому самому режимі препарату порівняння – мексидолу в дозі 100 мг/кг, також знижувало рівень патологічних змін у міокарді тварин відносно контрольної патології. Втім, порівняно зі сполукою 77, виразність деструктивних змін у проблемних зонах серцевого м'яза лівого шлуночка була вищою. Клітинні інфільтрати на місцях деструкцій мали як вогнищевий, так і доволі розповсюджений полосоподібний вигляд (рис. 4). В інфільтратах помітні початкові ознаки репарації (присутність молодих клітин фібробластичного ряду). Місцями видно й поодинокі «свіжі» пошкодження волокон.

Проведені гістологічні дослідження свідчать про значну кардіопротекторну активність сполуки 77, яка перевищує дію мексидолу.

Висновок

Спіроциклічне похідне оксіндолу за умов його 6-разового внутрішньошлункового введення в дозі 5 мг/кг відновлює енергетичний дефіцит клітин міокарда в щурів із моделлю гострого ізадринового міокардиту. Кардіопротективна дія нової сполуки підтверджена гістологічними дослідженнями та перевищує таку в препараті порівняння мексидолу в дозі 100 мг/кг.

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації за редакцією О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
2. Зарубина И. В. Молекулярная фармакология антигипоксанта / И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов. – СПб.: Издательство Н-Л, 2004. – 368 с.
3. Компендиум 2009 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2009. – С. 1575–1576.

4. Меркулов Г. А. Курс патологической техники / Г. А. Меркулов. – Л. : Медицина, 1969. – 424 с.
5. Одинцова Н. Ф. Мексидол в комплексной терапии артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста / Н. Ф. Одинцова // Фарматека. – 2006. – № 20. – С. 21–24.
6. Пат. 87952 Україна, МПК C07D 209/04, 209/96, 311/96, 405/02, 491/20, A61K 31/33, 31/404, 31/436, 31/437, 31/438 4,3'-спіро [(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано [3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол], який проявляє антигіпоксантичну активність / Редькін П. Г., Цубанова Н. А., Черних В. П.; заявник та патентовласник НФаУ. – 200815044; заявл. 26.12.2008; опубл. 25.08.2009. Бюл. № 16.
7. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) : учеб. пособие / М. И. Прохорова. – Л., 1982. – 272 с.
8. Чекман И. С. Кардиопротекторы: клинично-фармакологические аспекты / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова, В. О. Минцер // Укр. мед. часопис. – 2003. – XI–XII. – С. 18–25.
9. D'Agostino R. B. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care The Framingham Heart Study / D'Agostino R. B., Vasan R. S., Pencina M. J // Circulation. – 2008. – № 17. – P. 743–753.
10. Association of genetic variants and incident coronary heart disease in multi-ethnic cohorts. The PAGE Study / Franceschini N, Carty C, Buzkov P, [et al.] // Circ Cardiovasc Genet. – 2011. – Oct 31. – P. 273–8.
11. Mandelzweig L. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean basin / Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. [et al.] // Eur. Heart. J. – 2006. – V. 27 (19). – P. 2285–2293.
12. The utility of gestures in patients with chest discomfort / Marcus G. M., Cohen J., Varosy P. D. [et al.] // Am. J. Med. – 2007, № 120 (1). – P. 83–89.
13. Moe K. T. Current trends in diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome / Moe K. T., Wong P. // Ann. Acad. Med. Singap. – 2010. – № 39 (3). – P. 210–215.
14. Thygesen K. Universal definition of myocardial infarction / Thygesen K., Alpert J. S., White H. D. // Circulation. – 2006. – V. 116 (22). – P. 2634–2653.
15. Thygesen K. Universal definition of myocardial infarction / Thygesen K., Alpert J. S., White H. D. // Eur. Heart J. – 2007. – № 28 (20). – P. 2525–2538.

Н. А. Цубанова

Влияние спироциклического производного оксиндола на показатели энергетического обмена и гистоструктуру миокарда в условиях острой изадриновой патологии

В статье представлены материалы биохимического и гистологического исследования влияния спироциклического производного оксиндола в дозе 5 мг/кг на течение острого изадринowego миокардита у крыс. Оценку интенсивности патологического процесса в миокарде проводили на высоте развития патологии. Установлено, что новое соединение предотвращает развитие энергетического дефицита на фоне патологии, увеличивает уровень АТФ и уменьшает содержание АДФ и АМФ. По данным гистологических исследований, установлено, что изучаемое соединение проявляет выраженное кардиопротекторное действие, которое превышает активность препарата сравнения мексидола в дозе 100 мг/кг. Результаты исследований свидетельствуют о выраженном кардиопротекторном эффекте нового соединения.

Ключевые слова: спироциклическое производное оксиндола, кардиопротекторный эффект, гистоструктура миокарда, энергетический обмен

N. A. Tsubanova

The influence of spirocyclic oxindolic derivative on indicators of the energy exchange and histostructure of myocardium in the conditions of izadrin pathology

In article are presented results of experiments as to the influence of spirocyclic oxindolic derivative (5 mg/kg) on some biochemical and histological parameters of rat's myocardium under the model of acute izadrin myocarditis. All estimations were carried out at the peak of the pathology signs.

It was established that new substance prevented the development of energy deficiency in myocardium, increased level of ATP and reduced ADP and AMP accumulation.

The results of histology research showed that the new substance possesses cardioprotective properties more significant than preparation of comparison Mexidol (100 mg/kg).

The results of researches testify to the expressed cardioprotective effect of the tested substance.

Key words: spirocyclic oxindolic derivative, cardioprotective effect, histostructure of myocardium, energy exchange

Надійшла: 28.03.2012 р.

Контактна особа: Цубанова Наталя Анатоліївна, канд. фарм. наук, доцент, кафедра технології та безпеки ліків, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, пл. Повстання, б. 17, м. Харків, 61001. Тел.: (50) 538-14-45. E-mail: tsubanova@rambler.ru

Н. Г. Черноіван¹, Д. А. Лисенко¹, І. Л. Черешнюк¹,
Т. А. Бухтіарова², Г. І. Степанюк¹

Вплив целекоксибу та його поєднання з вінбороном та кверцетином на вміст ДНК в ядрах клітин міокарда щурів

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

²ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: целекоксиб, вінборон,
кверцетин, кардіотоксичність, ДНК-
цитометрія

У попередніх дослідженнях нами було встановлено, що 14-денне введення інтактним щурам целекоксибу (18 та 36 мг/кг, в/ш) викликає ознаки дозозалежної кардіотоксичної дії препарату. Це проявлялося виникненням у міокарді вогнищ некрозу кардіоміоцитів на тлі порушення в органі мікроциркуляторних процесів (пристінкові тромби в судинах, набряк інтими). Така дія целекоксибу, згідно з даними літератури [8], пов'язана з властивістю коксибів порушувати в крові співвідношення між простагліном та тромбоксаном у бік збільшення рівня останнього, і, таким чином, призводити до активації агрегації й адгезії тромбоцитів. Разом з цим, за даними морфологічного дослідження, встановлено здатність препаратів – кверцетину та вінбороноу, яким притаманні поліфункціональні ефекти (протишемічний, антиоксидантний, антиагрегантний) [6], нівелювати ознаки кардіотоксичності целекоксибу.

Із літературних джерел відомо, що загибель клітин може відбуватись не лише шляхом некрозу, а й апоптозу, інтерес до вивчення якого продовжує зростати в усьому світі [4]. Водночас відомо, що співвідношення процесів апоптозу та некрозу визначає ступінь пошкоджень в органі при дії на нього негативних чинників, включаючи ішемію [9]. Тому представляло інтерес з'ясувати питання – в якій мірі целекоксиб, а також його поєднання з кверцетином або вінбороном впливають на процеси апоптозу в серцевому м'язі.

Вплив целекоксибу при його індивідуальному та сумісному з кверцетином або вінбороном курсовому введенні на процеси апоптозу в серці оцінювали за показниками фрагментації та синтезу ДНК в ядрах клітин міокарда, а також плоідності клітин органа.

Мета дослідження – за допомогою протокової цитометрії охарактеризувати вплив целекоксибу та його поєднання з вінбороном та кверцетином на вміст ДНК (фрагментацію та синтез ДНК, плоідність) в ядрах клітин міокарда.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 35 нелінійних щурах-самцях масою 165–280 г. Тварин було поділено на 7 груп по 5 особин у кожній: I – інтактні щури (контроль); II та III – щури, яким вводили целекоксиб у дозах 18 мг/кг (терапевтична) та 36 мг/кг (субтоксична) внутрішньоплунково (в/ш) відповідно; IV – щури, які отримували вінборон у дозі 5 мг/кг внутрішньом'язово (в/м) + целекоксиб – 18 мг/кг в/ш; V – щури, які отримували вінборон – 5 мг/кг в/м + целекоксиб – 36 мг/кг в/ш; VI та VII групи – щури, які отримували кверцетин – 13 мг/кг в/ш + целекоксиб – 18 та 36 мг/кг в/ш відповідно. Для вінбороноу та кверцетину було взято умовно терапевтичні дози, запозичені з даних літератури [3, 6]. Дози целекоксибу розраховано згідно з константами біологічної активності лікарських засобів для людини [5]. Вінборон та кверцетин вводили за 1 год до целекоксибу протягом 14 днів.

Уміст ДНК (у %) в ядрах клітин міокарда щурів досліджували методом протокової цитометрії. Суспензії ядер з клітин міокарда отримували за допомогою спеціального розчину для дослідження ядерної ДНК CyStain DNA

(Partec, Німеччина) відповідно до протоколу-інструкції виготівника. Даний набір дозволяє швидко й одночасно отримувати суспензію ядер та мітити ядерну ДНК діамідинофеніліндолом (ДАФІ), який входить до його складу. У процесі приготування нуклеарних суспензій використовували спеціальні одноразові фільтри CellTrics 50 мкм (Partec, Німеччина). Усі дослідження виконані на свіжому матеріалі міокарда щурів, який промивали в фосфатно-сольовому буфері рН 7,4 (Sigma, США).

Проточний аналіз проводили на багатофункціональному науково-дослідному проточному цитометрі «PartecPAS» (Partec, Німеччина) у Науково-дослідному центрі Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (НДЦ ВНМУ). Для отримання флуоресценції ДАФІ використовували УФ-лампу, реєстрацію проводили в УФ-спектрі. З кожного зразка нуклеарної суспензії аналізували не менше 10 тис. подій.

Оцінку проводили за вмістом ДНК в ядрах клітин міокарда, що знаходяться на різних стадіях клітинного циклу: інтервал Sub-G₀G₁ – відображав відсоток ядер з фрагментованою ДНК; фаза G₀G₁ – відсоток ядер клітин з вмістом 2 с, тобто диплоїдних клітин, що знаходяться в стані спокою; фаза S – стан проліферативних

процесів ДНК у клітинах міокарда, тобто активність внутрішньоядерного синтезу ДНК; фаза G₂ / M – відсоток ядер клітин з 4 с ДНК (тетраплоїдних); а також відсоток ядер клітин з вмістом ДНК > 4 с (поліплоїдних).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета «STATISTICA 6.1» (належить НДЦ ВНМУ імені М. І. Пирогова, ліцензійний № BXXR901E246022FA) із застосуванням непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення кожної ознаки, що вивчалися, та стандартне квадратичне відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерія Манна-Уїтні [2].

Результати та їх обговорення. Результати проведеного дослідження наведено в таблицях 1 та 2.

Із даних таблиці 1 видно, що при 14-денному введенні щурам целекоксибу (18 або 36 мг/кг в/ш) показник Sub-G₀G₁ (фрагментація ядерної ДНК) не відрізнявся від фонового показника, визначеного в інтервалі Sub-G₀G₁ на ДНК-гістограмах інтактних щурів.

На тлі поєднання кверцетину з целекоксибом також не відмічено змін в інтервалі Sub-G₀G₁, як відносно інтакт-

Таблиця 1

Вплив целекоксибу та його поєднання з вінбороном та кверцетином на вміст ДНК (%) в ядрах клітин міокарда щурів (M ± σ, n = 5)

№	Фази клітинного циклу Умови досліджу	Sub-G ₀ G ₁	G ₀ G ₁	S	G ₂ /M
I	Інтактні тварини (контроль)	14,30±1,27	86,70±3,15	2,49±0,63	10,80±2,91
II	Целекоксиб, 18 мг/кг	14,09±1,68	85,90±0,59	2,30±0,49	11,76±0,90
III	Целекоксиб, 36 мг/кг	13,15±1,57	85,00±2,13	2,59±0,72	12,41±2,74
IV	Вінборон, 5 мг/кг + Целекоксиб, 18 мг/кг	16,29±0,99* [#]	85,22±1,07	4,44±1,10* [#]	10,34 ±0,65
V	Вінборон, 5 мг/кг + Целекоксиб, 36 мг/кг	15,96±1,97*	84,76±1,29	4,69±1,50* [#]	12,36±3,89
VI	Кверцетин, 13 мг/кг + Целекоксиб, 18 мг/кг	14,03±1,26	82,80±1,02 [#]	4,13 ±1,50 [#]	13,11±1,46
VII	Кверцетин, 13 мг/кг + Целекоксиб, 36 мг/кг	12,96±4,01	84,00±2,32	4,50±1,44* [#]	11,50 ±1,35

Примітка. * P ≤ 0,05 відносно інтактних тварин; [#]P ≤ 0,05 відносно групи «целекоксиб, 18 мг/кг»;
* P ≤ 0,05 відносно групи «целекоксиб, 36 мг/кг».

Вплив целекоксибу та його поєднання з вінбороном або кверцетином на плідність (ДНК > 4 с) ядер клітин міокарда ($M \pm \sigma$, $n = 5$)

Умови досліджу	Плідність, %
Інтактні тварини (контроль)	5,44±1,91
Целекоксиб, 18 мг/кг	6,00±0,76
Целекоксиб, 36 мг/кг	7,84±2,90
Вінборон, 5 мг/кг + Целекоксиб, 18 мг/кг	5,44±0,66
Вінборон, 5 мг/кг + Целекоксиб, 36 мг/кг	6,32±1,39
Кверцетин, 13 мг/кг + Целекоксиб, 18 мг/кг	9,67±1,16* [#]
Кверцетин, 13 мг/кг + Целекоксиб, 36 мг/кг	6,10±1,94

Примітка. * $P \leq 0,05$ відносно контролю;) $P \leq 0,05$ відносно групи «целекоксиб, 18 мг/кг».

них тварин, так і тварин, що отримували целекоксиб.

На відміну від цього, на тлі поєднання вінборону з целекоксибом в обох дозах спостерігали вірогідне збільшення відсотка зареєстрованих подій в інтервалі Sub-G₀G₁ відносно дії самого целекоксибу. Це може бути ознакою спроможності вінборону збільшувати певною мірою пошкоджуючу дію целекоксибу на ядерну ДНК в клітинах міокарда. Імовірно це відбувається за рахунок збільшення доставки антифлогістика до серця у відповідь на посилення вінбороном кровопостачання міокарда [7].

Целекоксиб у тестованих дозах не впливав на показники фази S, що свідчить про відсутність у даного нестероїдного антифлогістика здатності впливати в зазначених дозах на внутрішньоклітинний синтез ДНК. Водночас комбіноване застосування целекоксибу (в обох дозах) з вінбороном або кверцетином супроводжується в більшості випадків вірогідним зростанням кількості клітин у фазі S, відносно інтактних тварин та тварин, що отримували целекоксиб. При цьому поєднання кверцетину з целекоксибом у дозі 18 мг/кг викликало лише виразну тенденцію до збільшення відсотка подій у фазі S ($P > 0,05$).

Наведені дані дають підставу стверджувати, що послаблення кардіотоксичності целекоксибу при його поєднанні з вінбороном або кверцетином може реалізуватися шляхом стимуляції препаратами синтезу внутрішньоядерної ДНК у клітинах міокарда.

Разом з вищенаведеними показниками ми визначали також відсоток полі-

плідних ядер в міокарді, коли кількість ядерної ДНК більше, ніж 4 с (табл. 2).

Встановлено, що на тлі застосування целекоксибу в обох дозах не відбувалося вірогідних змін у кількості поліплідних клітин міокарда. Те саме мало місце і при комбінації вінборону з целекоксибом в обох дозах. Зовсім інша картина мала місце при комбінації нестероїдного антифлогістика в дозі 18 мг/кг з кверцетином: на тлі даної комбінації відмічено вірогідне зростання кількості поліплідних клітин міокарда відносно інтакту та дії самого целекоксибу в терапевтичній дозі. Зростання плідності на фоні застосування комбінації целекоксибу з кверцетином може свідчити про більш виразний протективний ефект біофлавоноїда, ніж вінборону, оскільки плідність є одним із механізмів внутрішньоядерного захисту клітини від пошкодження [1].

Таким чином, характеризуючи результати проведеного дослідження, можна зазначити, що курсове (14 днів) введення щурам одного целекоксибу в дозах 18 та 36 мг/кг не призводить до збільшення пошкоджень ДНК в ядрах клітин міокарда і не впливає на її синтез відносно контролю. Аналогічний вплив на цілісність ДНК мала комбінація целекоксибу з кверцетином. Водночас зазначена комбінація препаратів сприяла посиленню (у більшій мірі при дозі целекоксибу 36 мг/кг) синтезу ДНК в ядрах клітин міокарда.

Вірогідне зростання відсотка клітин з фрагментованою ядерною ДНК на тлі комбінації целекоксибу з вінбороном може бути наслідком спроможності вінборону посилювати трофіку серця

[7], і тим самим збільшувати доставку антифлогістика та його пошкоджуючу дію на клітини міокарда. Однак негативний вплив целекоксибу на міокард при цьому, імовірно, буде нівелюватись за рахунок спроможності вінборону посилювати внутрішньоядерний синтез ДНК. Таке тлумачення отриманих результатів поєднаної дії целекоксибу з вінбороном цілком узгоджується з даними проведеного нами морфологічного дослідження, в якому відмічено нівелюючу дію вінборону на кардіотоксичність целекоксибу. Оскільки нами не виявлено впливу целекоксибу на фрагментацію ядерної ДНК у серці, яка на сьогодні вважається однією із основних ознак апоптозу [4], можна вважати, що основним проявом кардіотоксичності целекоксибу є некроз кардіоміоцитів. Слід також підкреслити, що спроможність вінборону та кверцетину як препаратів з поліфункціональними властивостями стимулювати синтез ДНК в ядрах клітин міокарда, імовірно, є одним із механізмів їхньої захисної дії на серцевий м'яз при поєднанні з целекоксибом.

Висновки

1. 14-денне введення щурам целекоксибу (18 та 36 мг/кг, в/ш) не викликає збільшення показника пошкоджень внутрішньоядерної ДНК міокарда, а також не впливає на її синтез.
2. Одночасне введення щурам целекоксибу в зазначених дозах з вінбороном (5 мг/кг, в/м) супроводжується вірогідним зростанням відсотка клітин з фрагментованою ядерною ДНК. Поруч із цим на тлі даної комбінації препаратів спостерігається вірогідне зростання внутрішньоядерного синтезу ДНК у клітинах міокарда.
3. Поєднання целекоксибу з кверцетином (13 мг/кг, в/ш) не викликає фрагментацію ядерної ДНК і сприяє при цьому посиленню її внутрішньоядерного синтезу в клітинах міокарда.
4. На тлі комбінації целекоксибу в дозі 18 мг/кг з кверцетином вірогідно збільшується кількість поліплоїдних клітин міокарда відносно контролю та самого антифлогістика в зазначеній дозі.

1. Анацкая О. В. Особенности метаболизма полиплоидных клеток млекопитающих по данным биоинформатического анализа / О. В. Анацкая, А. Е. Виноградов // Цитология. – 2010. – Т. 52, № 1. – С. 52–62.
2. Боровиков В. П. STATISTICA – Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. – М.: Информационно-издательский дом «Филинь», 1998. – 608 с.
3. Загородний М. І. Вплив кверцетину на проникливість мембран еритроцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / М. І. Загородний // Ліки. – 2007. – № 3–4. – С. 80–84.
4. Мушкамбаров Н. Н. Молекулярная биология: учебное пособие [для студентов медицинских вузов] / Н. Н. Мушкамбаров, С. Л. Кузнецов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 536 с.
5. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АМН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
6. Степанюк Г. І. Вінборон – лікарський засіб з політропними фармакологічними ефектами / Г. І. Степанюк, О. О. Пентюк, Р. П. Піскун // Вінниця : Континент-Прим, 2007. – 248 с.
7. Черноіван Н. Г. Корекція вінбороном порушень кровотоку та кисневого режиму в міокарді, викликаних целекоксибом / Н. Г. Черноіван // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2009. – № 13 (1). – С. 9–12.
8. Belton O. Cyclooxygenase-1 and 2-dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis / O. Belton, D. Byrne, D. Klarney [et al.] // Circulation. – 2000. – V. 102. – P. 840–845.
9. Chiong M. Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications / M. Chiong, Z. V. Wang, Z. Pedpazo [et al.] // Cell Death and Disease. – 2011. – № 2. – P. 1–11.

Н. Г. Черноиван, Д. А. Лысенко, И. Л. Черешнюк, Т. А. Бухтиарова, Г. И. Степанюк Влияние целекоксиба и его комбинации с винбороном и кверцетином на содержание ДНК в ядрах клеток миокарда крыс

14-дневное введение крысам в желудок целекоксиба (18 и 36 мг/кг) не вызывало увеличения показателя повреждений ядерной ДНК клеток миокарда, не влияло на ее внутриклеточный синтез, не сопровождалось статистически значимыми изменениями количества полиплоидных ядер в клетках миокарда. На фоне комбинации целекоксиба с кверцетином отмечено отсутствие фраг-

ментации ядерной ДНК, значимое (относительно самого целекоксиба) увеличение внутриядерного синтеза ДНК и количества полиплоидных ядер в клетках миокарда. Комбинация нестероидного антифлогистика с винбороном вызывала статистически значимое увеличение числа клеток с фрагментированной ядерной ДНК и количества клеток с внутриядерным синтезом ДНК.

Ключевые слова: целекоксиб, кверцетин, винборон, кардиотоксичность, ДНК-цитометрия

N. G. Chernoiwan, D. A. Lysenko, I. L. Cheresnyuk, T. A. Buhtiarova, G. I. Stepanyuk
Effects of celecoxib and its combination with vinboron and quercetin on the nuclear DNA content in the myocardial cells of rats

14-day administration of celecoxib (18 and 36 mg / kg in stomach) did not cause any increase in rate of nuclear DNA damage of rat's myocardial cells, it had no effect on the intracellular synthesis, was not accompanied by statistically significant changes in polyploid heart cells. The combination of celecoxib with quercetin noted the absence of nuclear DNA fragmentation, significant (relative to celecoxib per se) increase intranuclear DNA synthesis and the number of polyploid cells in the myocardium. The combination of a nonsteroidal antiphlogistic with vinboron caused a statistically significant increase in the number of cells with nuclear DNA fragmentation and the number of cells with intranuclear DNA synthesis.

Key words: celecoxib, quercetin, vinboron, cardiotoxicity, DNA-cytometry

Надійшла: 22.02.2012 р.

Контактна особа: Черноіван Наталія Георгіївна, доцент, кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018. Тел. (432) 61-14-00.

Л. В. Яковлева¹, О. Є. Дев'яткін², Т. С. Сахарова¹

Експериментальна оцінка профілю безпеки оригінального комбінованого гелю «Альгозан»

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків²ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Ключові слова: комбінований гель «Альгозан», місцеве застосування, профіль безпеки

Одним із провідних напрямів патогенетичної терапії захворювань, що супроводжуються запаленням та болем, є застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) [1–3]. Зважаючи на досить високу частоту розвитку так званих «клас-специфічних», побічних ефектів системних НПЗП (ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту, нирок, артеріальна гіпертензія, бронхіальна астма тощо), зростає зацікавленість до їхніх топічних лікарських форм: пластирів, мазей, гелів. Численними дослідженнями доведено, що локальна терапія НПЗП забезпечує максимальний знеболювальний ефект, пригнічення запалення та набряку на місці нанесення при відсутності або незначних системних побічних ефектах та низькій вірогідності лікарської взаємодії [4–6]. Локальна терапія протизапальними мазями, кремами й гелями вважається ефективним способом лікування запальних і посттравматичних ушкоджень артикулярних і периартикулярних структур, зокрема, в осіб похилого віку з обтяжливим виразковим, серцево-судинним, нирковим анамнезом [6, 7]. При патології венозного русла сумісне застосування протизапальних і венотропних засобів місцевої дії зумовлює швидке досягнення анальгетичного та протизапального ефектів, покращання мікроциркуляції з купіюванням набряку тканин [8]. Саме тому місцеву терапію в ряді випадків вважають ефективною альтернативою більш традиційному застосуванню ліків внутрішньо, особливо для пацієнтів з високим ризиком розвитку ускладнень.

У Центральній науково-дослідній лабораторії Національного фармацевтичного університету проведене доклінічне вивчення оригінального вітчизняного комбінованого гелю «Альгозан», створеного науковцями ТОВ «Лабораторія «Ірис». Препарат, що містить у своєму складі диклофенак та екстракт з насіння гіркокаштану, пропонується для місцевого лікування захворювань опорно-рухового апарату та венозної патології, що супроводжуються запаленням, для пригнічення набряку й болю, усунення венозного застою. Проведені фармакологічні дослідження показали високу лікувальну ефективність препарату при відтворенні запальної патології суглобів за типом ревматоїдного артрити [9] та при експериментальному тромбофлебіті [10]. Поряд із вивченням специфічної фармакологічної активності, окремий фрагмент доклінічної апробації оригінального препарату був присвячений з'ясуванню найтипівіших для топічних засобів особливостей токсикодинаміки – місцевоподразнювальної та сенсибілізуючої дії.

Мета дослідження – оцінка профілю безпеки комбінованого гелю «Альгозан».

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження – оригінальний препарат «Альгозан» у формі гелю, що містить комбінацію диклофенаку з екстрактом насіння гіркокаштану. Допоміжні речовини: етанол 96 %, пропіленгліколь, карбопол, ніпагін, ніпазол, триетаноламін, вода очищена.

Ураховуючи спосіб застосування гелю «Альгозан» та його можливі токсичні властивості, проводили вивчення місцевоподразнюючого впливу препарату на шкірні покриви та слизову оболонку тварин.

Місцевоподрозняючу дію гелю «Альгозан» та його основи на шкірні покриви вивчали після нашкірних аплікацій щурам протягом одного та трьох місяців і кролям – протягом 3 місяців. Для експерименту було сформовано 8 груп (4 – по 6 тварин у кожній, 4 – по 8 тварин у кожній): 4 – контрольні групи та 4 – дослідні групи, яким наносили досліджуваний препарат. Гель у кількості 0,5 г/тварину наносили на вистрижену бокову ділянку шкіри щурів розміром 2 × 2 см, що складає 10 % від площі шкірних покривів тварин. Контрольним тваринам на ділянку, оброблену аналогічним чином, наносили основу гелю «Альгозан». Тривалість досліджень токсичних ефектів лікарського препарату зумовлена вимогами ДП «Державний експертний центр МОЗ України» [11] і термінами застосування в клініці (2–3 тижні). Цьому терміну відповідає тривалість хронічного експериментального дослідження – один та три місяці. Тому гель та його основу наносили щодня протягом одного та трьох місяців. Упродовж дослідів здійснювали візуальне спостереження за станом шкіри та поведінкою тварин. Наприкінці дослідів після знеживлення тварин відбирали зразки шкіри для гістоморфологічного дослідження [12]. Для виявлення потенційної дерматотоксичної дії гелю «Альгозан» при нашкірному нанесенні були проведені додаткові дослідження з вивчення гідрофільності шкіри за методом С. Я. Капланського [13]. Крім того, для контролю фізіологічного стану шкірних покривів, що піддавалися дії гелю, проводили вимір товщини шкірної складки [13].

Місцевоподрозняючу дію препарату на слизові оболонки вивчали на кролях ($n = 6$) відповідно до методичних рекомендацій [11]. Оцінку ушкоджуючої дії проводили за бальною шкалою.

З метою виявлення можливої сенсibilізуючої активності [11, 14] гелю «Альгозан» за умов зовнішнього застосування, експеримент проведено на 16 мурчаках світлої масті, масою 450–560 г, що були поділені на дві групи: 1-ша група – контрольна (тварини, яким для одержання контактної сенс-

білізації на вистрижену ділянку шкіри розміром 2 × 2 см щоденно наносили основу гелю; 2-а група – дослідна (тварини, яким на вистрижену ділянку шкіри щоденно наносили гель «Альгозан»). Алергізуючу дію оцінювали за ступенем ураження шкіри, товщиною шкірної складки, кількістю лейкоцитів у периферичній крові та масою тіла тварин. Усі досліджувані показники визначали в контрольних і дослідних тварин перед та після нанесення розв'язувальної аплікації гелю або основи гелю на 15-й та 29-й дні дослідів. Стан шкіри оцінювали в першу годину, та через 24 год після нанесення розв'язувальної аплікації та позначали в балах [11].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію Ст'юдента [20]. Відмінності приймали за достовірні при $P \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення. Як відомо, кожна лікарська форма препаратів має свої переваги та недоліки. Зокрема, застосування НПЗП у формі мазей, кремів або гелів сприяє накопиченню діючої речовини безпосередньо на місці ураження, усуваючи при цьому виникнення системних побічних реакцій. Варто відзначити, що найвдалішою формою препарату для локальної терапії є гель [4, 6]. Наявність спиртових розчинників, які використовуються при виготовленні гелю, забезпечує швидке проникнення лікарського засобу в шкіру. Тому застосування гелю з диклофенаком є більш гігієнічним і економним, ніж застосування мазей або кремів, оскільки більша кількість препарату, який наноситься, проходить через шкірний бар'єр. При нанесенні, наприклад, протизапальних мазей або гелів на шкіру концентрація діючої речовини в різних тканинах неоднакова. Максимальна концентрація препарату відзначається в жировій тканині й значно менша (1,31 мкг/г) – у синовіальній рідині, а концентрація діючої речовини в крові становить 0,0018 мкг/г. Це виключає системну дію препарату, а отже, і розвиток побічних ефектів препарату з боку внутрішніх органів і систем. Разом із тим, не варто забувати, що й при такому

методі терапії можуть спостерігатися локальні та рідше системні побічні реакції. Незважаючи на визнання в усьому світі ефективності, протизапальний препарат диклофенак, що є одним з діючих компонентів гелю «Альгозан», виявляє побічну дію при місцевому застосуванні [15–17]. Тому лікарські форми диклофенаку для локальної терапії (мазі, гелі, креми) протипоказані хворим з гіперчутливістю до препарату в анамнезі, дітям віком до дванадцяти років, жінкам у період вагітності та лактації, хворим із загостренням виразкової хвороби, бронхіальною астмою, кропив'янкою, порушенням функції нирок, печінки [16]. Найчастішими побічними реакціями гелю диклофенаку, встановленими в клінічних дослідженнях, є реакції в місці нанесення – у 7 % пацієнтів, які застосовували гель [17, 18]. Місцеві прояви з боку шкіри та слизових оболонок дуже різноманітні. Зазвичай шкірні прояви виникають на 1–3-му тижні лікування, а при повторному застосуванні препарату – у перші дні. Ці ускладнення частіше мають доброякісний характер і виявляються сверблячими висипами (скарлатино- і кореподібними), фотосенсибілізацією або кропив'янкою, що супроводжується набряком. Місцевоподразнююча дія відзначається також при застосуванні топічних форм з умістом діючих речовин каштану кіньського [16].

Ураховуючи спосіб застосування гелю «Альгозан» та можливість прояву описаних побічних ефектів його компонентів при місцевому нанесенні, проводили вивчення місцевоподразнюючої дії препарату на шкірні покриви та слизові оболонки лабораторних тварин. Результати дослідження показали, що впродовж усього періоду спостереження (1 та 3 місяці) як у щурів, так і в кролів дослідних груп були відсутні прояви подразнення, гіперемії, злущування, висипання, депігментації. Шерстний покрив, що відновлювався, мав густе підшерстя, рівномірно розповсюджувався по всій ділянці. Поведінка тварин протягом усього досліду не відрізнялася від звичайної.

Мікроскопічне дослідження гістологічної структури шкіри підтвердило

візуальну оцінку. Як після 1-го, так і 3-х місячного нанесення гелю «Альгозан» або його основи щурам, так і після 3-х місячного застосування їх у кролів, в епідермісі простежувалися всі переходи клітин від життєздатних до ороговілих. Шари клітин були досить чітко виражені та мали характерну для кожного шару будову. Порушень фізіологічного процесу ороговіння епітеліальних клітин не відзначено. Епідермально-дермальна межа була виразною. У підлеглий дермі містилося багато волосяних фолікулів та пов'язаних з ними сальних залоз. Клітинна насиченість дерми була звичайною. Волокна дерми були помірно оксифільні, без ознак набряку, деструкції, зберігали характерну для сосочкового та сітчастого шарів товщину й малюнок (рис. 1, 2). Судинної реакції не спостерігали ні в шкірі щурів, ні в шкірі кролів.

На підставі результатів проведеного дослідження можна зробити висновок про відсутність у шкірі дослідних щурів та кролів змін, які б засвідчували наявність у гелю «Альгозан» та в його основі місцевоподразнюючої дії при нашкодженню нанесенні протягом курсу лікування.

Результати досліджень з визначення потенційної дерматотоксичності гелю «Альгозан» наведено в таблиці 1. Як видно з таблиці 1, на тлі тривалого застосування препарату товщина шкірної складки залишалася в межах змін контрольної групи тварин. Параметри цього показника могли змінюватися у випадках порушення трофіки тканини, появи набряку. Відсутність набряку шкірних покривів підтверджувалася показником гідрофільності шкіри, значення якого залишалася в межах фізіологічної норми (табл. 1).

Відсутність місцевоподразнюючої дії гелю «Альгозан» на слизові оболонки підтверджено в досліді на кролях. Проведене дослідження показало, що при внесенні гелю «Альгозан» у кон'юнктивальний міхур ока тварини не спостерігали будь-якої реакції з боку слизової оболонки, що за шкалою оцінюється в 0 балів.

Таким чином, при застосуванні гелю «Альгозан» протягом 1-го та 3-х міся-

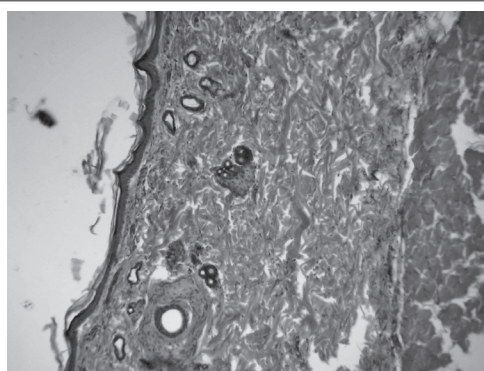


Рис. 1. Шкіра щура після 3-х місячного нанесення гелю «Альгозан». Епідерміс та дерма без ознак подразнення. Гематоксилін-еозин, $\times 100$.

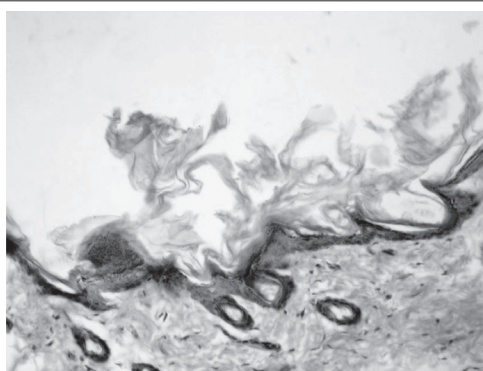


Рис. 2. Шкіра кроля після 3-х місячного нанесення гелю «Альгозан». Нормальна будова шкіри. Гематоксилін-еозин, $\times 100$.

ців у лабораторних тварин візуальні та гістологічні показники засвідчують відсутність у препараті місцевоподразнюючої, іритативної та дерматотоксичної дії, що дозволяє прогнозувати його нешкідливість стосовно шкіри та слизових оболонок при курсовому лікуванні запальної патології суглобів і вен.

Серед інших проявів побічної дії топічних лікарських засобів, які містять НПЗП, у літературі часто наводяться дані щодо їхніх сенсibiliзуючих властивостей [19], що стало теоретичним обґрунтуванням наступного фрагмента токсикологічних досліджень.

Як видно з даних, наведених у таблиці 2, у групі тварин, що отримали 20 аплікацій гелю «Альгозан», реєстрували достовірно зниження маси тіла у 1,7 разу та підвищення загальної кількості лейкоцитів у 1,5 разу, що є свідченням токсичного впливу препарату на організм тварин. Цей висновок підтверджується загибеллю одного мурчака з цієї групи на 15-й день експерименту та другого – на 29-й день.

При макроскопічному огляді загиблих мурчаків при розтині спостерігали гастроентерологічні ознаки інтоксикації, що характерні для передозу-

Таблиця 1

Показники стану шкіри білих щурів при тривалому застосуванні гелю «Альгозан»

Показник	Термін дослідження	Контрольна група		Дослідна група	
		п	$\bar{x} \pm S_x$	п	$\bar{x} \pm S_x$
Самці					
Товщина шкірної складки, мм	Вих. дані	5	1,60±0,07		
	1 міс	6	1,88±0,14	5	1,60±0,12
	3 міс	8	1,96±0,12	7	1,83±0,13
Вологість шкіри, %	Вих. дані	6	55,43±1,49		
	1 міс	6	55,73±1,15	6	54,94±2,32
	3 міс	8	55,64±1,45	7	53,63±1,09
Самиці					
Товщина шкірної складки, мм	Вих. дані	5	1,58±0,09		
	1 міс	6	1,57±0,19	6	1,50±0,06
	3 міс	8	1,80±0,14	6	1,75±0,09
Вологість шкіри, %	Вих. дані	6	55,83±0,61		
	1 міс	6	55,64±1,08	6	56,93±0,74
	3 міс	8	54,13±1,31	5	53,29±1,02

**Вивчення алергізуючої та загальнотоксичної дії гелю «Альгозан»
на мурчаках, $n = 6$**

Досліджувані показники		Гель «Альгозан»	Контрольна група (основа гелю «Альгозан»)
Маса тварин, г	Вихідні дані	523,13±26,46	596,43±28,62
	15-й день	352,14±36,27*	604,29±11,82
	29-й день	357,50±43,16**	612,86±11,95
Товщина шкірної складки, мм	Вихідні дані	2,40±0,13	2,57±0,15
	15-й день	2,37±0,21	3,10±0,09
	29-й день	2,40±0,15	3,10±0,11
Кількість лейкоцитів у периферичній крові, $10^9/\text{л}$	Вихідні дані	7,81±0,79	8,18±1,34
	15-й день	10,21±1,35	7,56±0,61
	29-й день	11,88±1,24**	7,93±0,60
Загибель тварин, А/п	Вихідні дані	0/8	0/8
	15-й день	1/8	0/8
	29-й день	2/8	0/8

Примітка. *Відхилення вірогідне щодо показників контрольної групи на 15-й день досліджу, $P \leq 0,05$; ** відхилення вірогідне щодо показників контрольної групи на 29-й день досліджу, $P \leq 0,05$; А – кількість загинув тварин; п – загальна кількість тварин у групі.

вання нестероїдних протизапальних засобів [3, 4, 19]. У нашому експерименті при макроскопічному дослідженні внутрішніх органів тварин спостерігали наступну картину: на поверхні петель кишечника, печінки й селезінки виявлялись нитки та згортки фібрину та жовтуватий ексудат, що мав опалесценцію. У стінці тонкого кишечника відзначалися масові крововиливи, бліді пласкі виразки з червоним ореолом. Стінки кишок набрякли, багряного кольору. У шлунку тварин виразок не виявлено.

Спостереження за фізіологічним станом тварин, що вижили, показало наступне: мурчаки, що отримували щоденні аплікації гелю «Альгозан», були менш рухливими ніж тварини з контрольної групи, неохоче вживали корм, мали неохайний вигляд. Разом з

тим, проведене тестування (15-й день досліджу) з оцінки можливої сенсibiliзуючої дії гелю «Альгозан», показало відсутність проявів власне алергічної реакції при нанесенні розв'язувальної аплікації на скарифіковану ділянку шкіри протилежного боку. Ознаки місцевоподразнюючої дії препарату при багаторазовому нанесенні (10 аплікацій) також були відсутні. З боку шкірних покривів будь-яких очевидних змін у вигляді гіперемії, інфільтрації не виникало, що свідчить про відсутність місцевоподразнюючої дії гелю «Альгозан» (табл. 3).

Нанесення розв'язувальної аплікації препарату на 29-й день сенсibiliзації на скарифіковану шкіру не викликало явищ гіперемії в жодній тварини як у дослідній, так і в контрольній групах (табл. 3).

Таблиця 3

**Виразність шкірних проб у мурчаків під час вивчення алергізуючої дії гелю
«Альгозан», $n = 6$**

Термін нанесення розв'язувальної дози	Термін тестування	Група тварин			
		контрольна		дослідна	
		А/п	Б	А/п	Б
15-й день	1 година	0/8	0	0/8	0
	24 години	0/8	0	0/8	0
29-й день	1 година	0/6	0	0/6	0
	24 години	0/6	0	0/6	0

Примітка. А – кількість тварин з позитивною реакцією; Б – інтенсивність реакції в балах; п – кількість тварин у групі.

Таким чином, гель «Альгозан» при нанесенні на шкіру не спричиняє сенсифікації в експериментальних тварин, але виявляє прямі токсичні властивості, що призвели до загибелі 2-х тварин у дослідній групі протягом експерименту, що співпадає з даними про токсичні прояви дії НПЗП.

Висновки

1. При місцевому застосуванні протягом 1-го та 3-х місяців гель «Альгозан» не чинить місцевопоздражуючої та дерматотоксичної дії на шкірні покриви та іритативної дії на слизові оболонки.

2. Тривалі нашірні аплікації гелю «Альгозан» на великі ділянки шкіри не призводять до сенсифікації лабораторних тварин, проте значно підвищують ризик гастроентеростичних проявів інтоксикації, характерних для передозування нестероїдних протизапальних засобів.

3. Зважаючи на отримані результати та на прогнозованість ульцерогенної дії диклофенаку, до інструкції з медичного застосування гелю «Альгозан» внесено застереження щодо обмеження його застосування в осіб з супутньою гастроентерологічною патологією.

1. Коваленко В. М. Нестероїдні протизапальні препарати: роль і місце в сучасній ревматологічній практиці на основі даних доказової медицини / В. М. Коваленко, О. П. Борткевич, Г. О. Проценко // Український ревматологічний журнал. – 2006. – № 1 (23). – С. 17–29.
2. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б. [и др.] – М. : ИМА–ПРЕСС, 2009. – 167 с.
3. Ревматология. Клинические рекомендации : под ред. акад. Е. Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
4. Новые возможности локальной терапии : под ред. В. А. Насоновой. – К., 2001. – 56 с.
5. Altman R. Topical therapies for osteoarthritis / R. Altman, H. Barthel // Drugs. – 2011. – № 71 (10). – P. 1259–1279.
6. Алексеева Л. И. Место локальной терапии в лечении остеоартроза / Л. И. Алексеева // Медицинский совет. – 2011. – № 4. – С. 117–120.
7. Годзенко А. А. Лечение суставных синдромов у пациентов пожилого возраста / А. А. Годзенко // РМЖ. Ревматология. – 2011. – Т. 19, № 25. – С. 18–21.
8. Богачев В. Ю. Варикозная болезнь и ее осложнения. О возможностях местного лечения / В. Ю. Богачев // Хирургия. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 33–35.
9. Яковлева Л. В. Экспериментальне обґрунтування доцільності створення оригінального комбінованого засобу для місцевої терапії запальної патології суглобів / Л. В. Яковлева, О. Є. Дев'яткін, Т. С. Сахарова // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2011. – Т. 11, № 2. – С. 107–110.
10. Яковлева Л. В. Перспективи створення оригінального комбінованого засобу для місцевої терапії венозної патології / Л. В. Яковлева, О. Є. Дев'яткін, Т. С. Сахарова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 3 (22). – С. 78–83.
11. Доклинические исследования лекарственных средств: методические рекомендации: под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 528 с.
12. Семченко В. В. Гистологическая техника: учеб. пособие / В. В. Семченко, С. А. Барашкова, В. Н. Артемьев. – Омск: Омская областная типография, 2006. – 289 с.
13. Оптимізація доклінічного вивчення ефективності та нешкідливості лікарських засобів у формі мазей та гелів: інформ. лист № 101–2008 / Л. В. Яковлева, І. Г. Бутенко, К. П. Бездітко. – К. : Укрмедпатентінформ, 2008. – 5 с.
14. Руководство по иммунофармакологии: пер. с англ. / под ред. М. М. Дейла, Дж. К. Формена. – М. : Медицина, 1998. – 332 с.
15. Компендіум 2010 – лікарські препарати: за ред. В. М. Коваленко, О. П. Вікторова. – К. : МОПІОН, 2010. – 1664 с.
16. Gan T. J. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile / T. J. Gan // Current Medical Research & Opinion. – 2010. – V. 26, № 7. – P. 1715–1731.
17. Топчий Н. В. Інновації лікарської форми диклофенаку / Н. В. Топчий, А. С. Топорков // РМЖ. – 2011. – Т. 19, № 25. – С. 22–25.
18. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials / H. Baraf, F. Gloth, H. Barthel, [et al.] // Drugs Aging. – 2011. – № 28 (1). – P. 27–40.
19. Кашуба О. В. Особливості побічної дії диклофенаку натрію / О. В. Кашуба // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2004. – № 3. – С. 63–65.
20. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2002. – 640 с.

Л. В. Яковлева, А. Е. Девяткин, Т. С. Сахарова

Экспериментальная оценка профиля безопасности оригинального комбинированного геля «Альгозан»

В исследованиях на кроликах и крысах установлено, что на фоне местного применения геля «Альгозан» и его основы на протяжении 1-го и 3-х месяцев признаки местного раздражения кожи и слизистых оболочек отсутствовали, что подтверждалось визуально и с помощью гистоморфологического исследования кожи. В исследованиях на морских свинках установлено, что аппликации геля «Альгозан» на большие участки кожи в течение длительного времени не приводят к сенсибилизации животных, но значительно повышают риск гастротоксических проявлений, которые характерны для передозировки нестероидных противовоспалительных средств. Данные эксперимента свидетельствуют об отсутствии у геля «Альгозан» местнораздражающего, дерматотоксического, ирритативного и сенсибилизирующего действия, что позволяет прогнозировать его безвредность при курсовом лечении воспалительной патологии суставов и вен.

Ключевые слова: комбинированный гель «Альгозан», местное применение, профиль безопасности

L. V. Yakovleva, A. Ye. Deviatkin, T. S. Sakharova

Experimental evaluation of the safety profile of original combined gel «Algosan»

The studies carried out on rabbits and rats allowed to find that during the long-term and short-term periods of topical application of gel «Algosan» and its base there were no signs of local skin and mucosa irritation. This was proven visually and by means of histomorphological investigation of the skin. The experiments involved guinea pigs showed the applications of the gel onto the large sites of the skin for the long period of time did not result in the sensitization of the animals, but considerably increased the risk of gastro-toxic signs which are typical for overdosing of non-steroid anti-inflammatory drugs. The findings of the study demonstrated the absence of local irritating, dermatotoxic and sensitizing actions that allowed us to suggest its harmlessness in the course of therapy for inflammatory pathologies of joints and veins.

Key words: combined gel «Algosan», topical application, safety profile

Надійшла: 27.03.2012 р.

Контактна особа: Сахарова Тетяна Семенівна, докт. фарм. наук, професор, кафедра клінічної фармакології з фармацевтичною опікою, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Тел.: (97) 970-37-64. E-mail: tass807@mail.ru

Л. В. Яковлєва, Н. С. Чорна, Т. І. Дейнеко, Д. М. Бабенко

Корекція густим екстрактом із листя берези бородавчастої порушень у системі гемостазу щурів за умов ураження нирок на тлі експериментального цукрового діабету

*Національний фармацевтичний університет,
Центральна науково-дослідна лабораторія, м. Харків*

Ключові слова: густий екстракт із листя берези бородавчастої, діабетична нефропатія, гемостаз, цукровий діабет

Відомо, що найчастішою причиною ранньої інвалідизації та смерті хворих на цукровий діабет (ЦД) у всіх країнах світу є його судинні ускладнення. Відповідно до класифікації ВООЗ, усі ускладнення ЦД поділяються на мікроангіопатії та макроангіопатії. До перших відносять діабетичну ретинопатію та нефропатію, до других – ураження аорти, коронарних і периферичних артерій, судин головного мозку [1]. Велику загрозу життю хворих на ЦД становить діабетична нефропатія (ДН). У розвитку ДН важливу роль відіграють зміни реологічних властивостей крові, так як гіперкоагуляція з дефіцитом фібринолізу призводить до порушення мікроциркуляції капілярів клубочків і перитурбулярних капілярів нирок [2].

Система імунітету пов'язана з гемостазом і становить разом з ним єдину клітинно-гуморальну систему захисту організму [3, 4]. За кількісною оцінкою змін лейкоцитарної формули периферичної крові формується уявлення про адаптаційні реакції організму [5]. Крім фізіологічних адаптаційних реакцій, при різноманітних захворюваннях, серед яких цукровий діабет і хронічна хвороба нирок, можуть виникати нефізіологічні реакції. За відсотковим умістом лімфоцитів у людей визначають неспецифічні адаптаційні реакції: фізіологічні – 20–40 % і нефізіологічні – менше 20 % (реакція стресу), більше 40 % (реакція переактивації). Для реакції стресу характерне підсилення клітинної ланки імунної системи, під-

вищення рівня ендогенної інтоксикації й активація процесів тканинного розпаду, підвищення активності запального процесу й порушення імунологічної реактивності, а також відносно підвищення неспецифічної резистентності.

У хворих на ЦД реакція стресу найчастіше зустрічається в пацієнтів з тяжким і тривалим перебігом хвороби, що супроводжується ускладненнями: артеріальною гіпертензією, мікро- та макроангіопатіями [6]. Хронічна хвороба нирок найчастіше супроводжується стрес-реакцією [7].

Мультифакторність механізмів розвитку діабетичного ушкодження нирок, а також недостатня ефективність засобів лікування та профілактики ДН диктує необхідність пошуку препаратів, здатних попередити або сповільнити розвиток ДН [8].

Об'єкт дослідження – густий екстракт із листя берези бородавчастої (ГЕЛБВ), який містить флавоноїди, що чинять капіляророзміцнюючий, протизапальний, антиоксидантний та діуретичний ефекти, та дамаранові тритерпени, з якими пов'язують адаптогенну активність засобів із листя берези. ГЕЛБВ вивчається з метою створення лікарського засобу для лікування діабетичної нефропатії.

Мета дослідження – вивчення впливу густого екстракту з листя берези бородавчастої на систему гемостазу в щурів за умов ураження нирок на тлі цукрового діабету, викликаного алоксаном.

Матеріали та методи. Експеримент проводили на білих безпородних щурах-самцях масою 180–200 г, які були розподілені на 4 групи. Перша група – негативний контроль (НК), друга група – позитивний контроль (ПК), третя група –

тварини, яким на тлі патології внутрішньошлунково вводили ГЕЛББ у дозі 7 мг/кг. Доза отримана в попередніх скринінгових дослідженнях за гіпоазотемічною активністю. Четверта група – тварини, яким на тлі патології внутрішньошлунково вводили драже «Канефрон® Н» у дозі 20 мг/кг. Доза драже «Канефрон® Н» для щурів розрахована з добової дози препарату для людини за коефіцієнтами видової чутливості Ю. П. Риболєвєва [9].

Цукровий діабет I типу викликали підшкірним введенням алоксану (Abhang organics, Індія) у дозі 200 мг/кг. Хворими на діабет уважали тварин, концентрація глюкози в крові яких становила ≥ 10 ммоль/л через тиждень після введення алоксану, після чого починали внутрішньошлункове введення щурам суспензій дослідних речовин. Кожного тижня визначали масу тварин, раз на два тижні вимірювали рівень глюкози в крові. По закінченні 3-х місяців досліді зробили аналіз крові щурів, визначили час скипання, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та лейкоцитарну формулу. Мазки з лейкоконцентрату фіксували метанолом та фарбували за методом Романовського-Гимзе. За даними лейкоцитарної формули для оцінки неспецифічної резистентності організму розраховували інтегральні гематологічні індекси: лейкоцитарний індекс (ЛІ), лімфоцитарно-грануляційний індекс (ЛГІ), індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ), індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ), індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів (ІСЛЕ), лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) у модифікації В. К. Островського, індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ). Інтегральні гематологічні індекси дають можливість оцінити стан неспецифічної та специфічної ланок імунітету та визначити ступінь інтоксикації організму [5]. Визначали масовий коефіцієнт нирок (МКН), оскільки запальні процеси в клубочках нирок на рівні цілого органа характеризуються значним збільшенням його розмірів і маси [10]. У плазмі крові визначали концентрацію фібриногена та час лізису еуглобулінових згустків.

Висновок про розвиток у щурів з експериментальним ЦД діабетичної нефропатії робили за результатами морфологічних досліджень та визначенням функціональної активності нирок.

Отримані дані обробляли статистично за методом варіаційної статистики на рівні значущості 0,05 (розраховували середнє арифметичне та його стандартну похибку ($M \pm m$) або медіану (Me) та нижній і верхній квантилі (LQ ; UQ). Для отримання статистичних висновків застосовували однофакторний дисперсійний аналіз, або критерій Крускала-Уоліса для даних, що не підлягають закону нормального розподілення. При виявленні відмінностей між експериментальними групами застосовували критерій Ньюмена-Кейлса для множинних порівнянь або критерій Уїтні-Манна [11].

Результати та їх обговорення. Починаючи з першого тижня розвитку патології та до кінця експерименту в групі ПК маса щурів у динаміці вірогідно поступалася масі щурів групи НК. Під впливом ГЕЛББ маса щурів наприкінці експерименту почала зростати (рис. 1). Так, через 12 тижнів розвитку патології спостерігали тенденцію до підвищення маси, а через 13 і 14 тижнів маса тварин вірогідно зросла щодо групи ПК. Вірогідне зростання маси під впливом драже «Канефрон® Н» спостерігали лише на 14-й тиждень експериментального цукрового діабету. Вірогідно високий рівень глюкози в

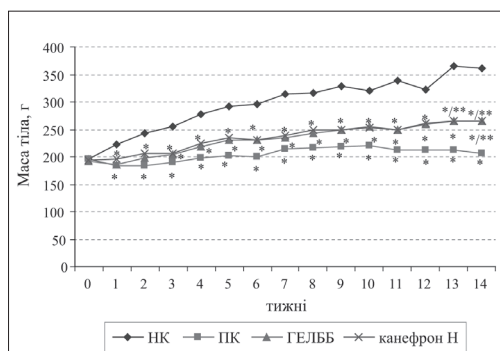


Рис. 1. Динаміка маси тіла щурів на тлі розвитку цукрового діабету I типу, викликаного алоксаном.

Примітка. * Відхилення показника вірогідне відносно показника групи НК, $P < 0,05$; ** відхилення показника вірогідне відносно показника групи ПК, $P < 0,05$.

крові щурів протягом усього експерименту свідчить про розвиток стійкої патології (рис. 2). Під впливом ГЕЛББ концентрація глюкози в крові вірогідно знижувалася на 3, 5, 7, 11 і 13-й тижні патології, на 9-й тиждень спостерігали тенденцію до зниження рівня глюкози. Під впливом канефрону Н вірогідне зниження глюкози в крові спостерігали тільки на 11-й тиждень дослідження.

У щурів на тлі експериментального ЦД, який тривав 3 міс., концентрація гемоглобіну в крові залишалася в нормі, спостерігали тенденцію до збільшення кількості еритроцитів у групі ПК та вірогідне збільшення цього показника на тлі введення канефрону Н, що може свідчити про підвищення гематокриту і, відпо-

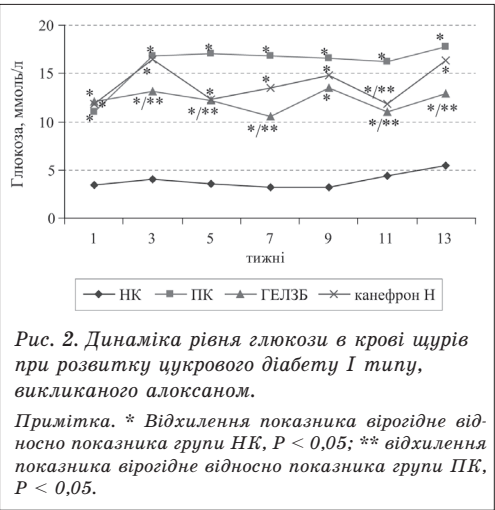


Рис. 2. Динаміка рівня глюкози в крові щурів при розвитку цукрового діабету I типу, викликаного алоксаном.

Примітка. * Відхилення показника вірогідне відносно показника групи НК, $P < 0,05$; ** відхилення показника вірогідне відносно показника групи ПК, $P < 0,05$.

відно, про ризик судинних ускладнень (таблиця).

Таблиця

Гематологічні показники щурів з експериментальним цукровим діабетом, викликаним алоксаном, який тривав 3 місяці

Показник	НК	ПК	ГЕЛББ, 7 мг/кг	Канефрон Н, 20 мг/кг
п	8	8	8	7
МКН, % <i>Me (LQ;UQ)</i>	0,30 (0,30;0,32)	0,60 * (0,55;0,65)	0,51 */** (0,50;0,55)	0,52 */** (0,47;0,59)
Гемоглобін, г/л <i>(M±m)</i>	155,5±2,4	157,2±5,2	158,3±4,8	163,6±3,6
Еритроцити, 10 ¹² /л <i>(M±m)</i>	6,24±0,12	6,65±0,15	6,47±0,13	6,78±0,11*
Час скипання, с <i>Me (LQ;UQ)</i>	98,5 (86,5;105,0)	65,0* (47,0;81,0)	85,5** (76,5;97,0)	84,0** (76,0;108,0)
Час лізису еуглобулінових згустків, хв <i>Me (LQ;UQ)</i>	52,0 (29,0;74,0)	153,0* (86,0;285,0)	71,0** (63,0;96,0)	67,0 ¹ (58,0;165,0)
Фібриноген г/л <i>Me (LQ;UQ)</i>	0,78 (0,72;0,89)	1,11* (0,89;1,33)	0,67** (0,61;0,78)	0,89 (0,78;1,00)
ШОЕ, мм/год <i>Me (LQ;UQ)</i>	3,3 (2,0;4,0)	6,0* (4,3;9,0)	3,5** (2,0;4,0)	4,0 (3,0;5,5)
Лейкоцити, 10 ⁹ /л <i>Me (LQ;UQ)</i>	10,8 (10,0;11,6)	13,1 (11,0;17,4)	13,8 (12,4;17,5)	12,0 (8,5;13,0)
Еозинофіли, % <i>Me (LQ;UQ)</i>	1,0 (1,0;1,0)	2,0 * (1,5;3,0)	2,5* (2,0;3,0)	2,0 */*** (2,0;2,0)
Пал. нейтрофіли, % <i>Me (LQ;UQ)</i>	6,5 (6,0;7,0)	6,5 (6,0;8,0)	6,5 (6,0;7,0)	7,0 (6,0;8,0)
Сегм. нейтрофіли, % <i>Me (LQ;UQ)</i>	16,0 (15,0;16,5)	18,5* (17,5;20,5)	16,0** (15,5;17,0)	18,0 (16,0;19,0)
Лімфоцити, % <i>Me (LQ;UQ)</i>	75,0 (73,5;75,5)	69,5* (67,5;70,5)	72,5** (72,0;73,0)	71,0* (69,0;73,0)
Моноцити, % <i>Me (LQ;UQ)</i>	2,0 (2,0;2,0)	3,0 (2,0;3,0)	2,0 (2,0;2,5)	3,0 (2,0;3,0)

Примітка. * Відхилення показника вірогідне відносно показника групи НК, $P < 0,05$; ** відхилення показника вірогідне відносно показника групи ПК, $P < 0,05$; *** відхилення показника вірогідне відносно показника групи ГЕЛББ, $P < 0,05$.

Стан системи гемостазу визначали за такими показниками, як час скипання крові, концентрація фібриногену в крові та час лізису еуглобулінових згустків, що характеризує фібринолітичну активність крові. На тлі ЦД у групі ПК спостерігали вірогідне щодо групи тварин НК скорочення часу скипання крові на 34 %, підвищення концентрації фібриногену в крові на 42 % і сповільнення лізису еуглобулінових згустків майже у 3 рази. Підвищення концентрації фібриногену в крові разом зі скороченням часу скипання свідчить про підвищення коагуляційних властивостей крові, що за зниження фібринолітичної активності може призвести до порушення мікроциркуляції. На тлі введення тваринам ГЕЛББ у дозі 7 мг/кг спостерігали нормалізацію даних показників. При введенні препарату порівняння канефрону Н також спостерігали вірогідне збільшення часу скипання крові та тенденцію до зменшення часу лізису еуглобулінових згустків. Концентрація фібриногену під впливом препарату порівняння вірогідно не змінилася щодо обох контролів (таблиця).

У результаті розвитку ЦД протягом 3 міс. у всіх тварин розвинувся інтенсивний запальний процес у нирках, про що свідчить вірогідне збільшення МКН. У групі тварин ПК МКН збільшився на 100 %, у групах тварин, які отримували лікарські засоби, збільшення МКН щодо групи тварин НК становило 70 %, але було вірогідно нижчим, ніж у групі тварин ПК.

Концентрація фібриногену в крові свідчить не тільки про порушення в системі гемостазу, але також про системне запалення. Крім концентрації фібриногену, про запалення в організмі свідчать такі показники, як ШОЕ, кількість лейкоцитів у крові та їхнє співвідношення. У даному експерименті в групі ПК вірогідно, майже в 2 рази, зросла ШОЕ. Під впливом ГЕЛББ даний показник вірогідно знижувався до норми. Введення канефрону Н не впливало на ШОЕ. Загальне підвищення в щурів з патологією кількості лейкоцитів було в межах математичної похибки. У лей-

коцитарній формулі групи тварин ПК привертає увагу вірогідне підвищення сегментоядерних нейтрофілів на 16 %, 2-разове збільшення еозинофілів та вірогідне зниження лімфоцитів на 7 %, що свідчить про запалення та підвищення клітинної ланки імунітету. На тлі введення ГЕЛББ кількість сегментоядерних нейтрофілів та лімфоцитів нормалізувалася, але залишився високим рівень еозинофілів. У групі тварин, яким вводили канефрон Н, дещо зменшувався вміст еозинофілів порівняно з тваринами, яким вводили ГЕЛББ, але цей показник був вірогідно вищим за показник НК, відсоток лімфоцитів відповідав показнику ПК.

У групі тварин ПК вірогідно зменшувалися ЛЛ, ІСЛМ і ЛГІ та збільшувалися ІСНЛ, що свідчить про пригнічення гуморального та активацію неспецифічного рівня імунного захисту (рис. 3). З огляду на переважання клітинного імунного захисту над гуморальним, відбувається

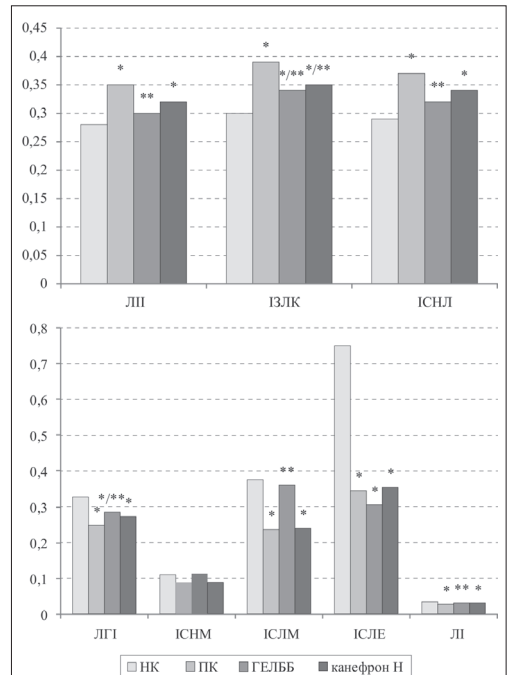


Рис. 3. Гематологічні індекси у щурів на тлі цукрового діабету I типу, викликаного алоксаном.

Примітка. * Відхилення показника вірогідне відносно показника групи НК, $P < 0,05$; ** відхилення показника вірогідне відносно показника групи ПК, $P < 0,05$.

збільшення ІЗЛК, що разом зі збільшенням ЛП свідчить про підвищення рівня ендогенної інтоксикації в результаті активації процесів тканинного розпаду, які спричиняють розвиток запального процесу та порушення імунологічної реактивності. Така картина зсуву лейкоцитарних індексів абсолютно відповідає реакції стресу в людей [6]. На тлі введення ГЕЛВБ спостерігали нормалізацію ЛП та вірогідне щодо ПК зниження ІЗЛК, що свідчить про зменшення запалення в організмі тварин. Відбувається нормалізація ІСНЛ, ЛП, ІСЛМ та вірогідно щодо групи ПК підвищується ЛГІ, що вказує на відновлення рівноваги в імунному захисті. У групі тварин, яким вводили канефрон Н, вірогідно щодо групи ПК знизився ІЗЛК і залишився вірогідно високим щодо групи НК, ЛП, що свідчить про деяке зниження в щурів тканинного розпаду та запалення. Дуже канефрон Н не справляє коригуючого впливу на порушення імунної відповіді при

ДН, значення ІСНЛ, ЛГІ, ІСЛМ та ЛП знаходяться на рівні показників тварин групи ПК та свідчать про функціональні порушення імунної системи.

У тварин усіх груп на тлі експериментального ЦД вірогідно знижувався ІСЛЕ, що може вказувати на розвиток гіперчутливості сповільненого типу. На ІСНМ дана патологія не вплинула, рівновага між макрофагоцитарною та мікрофагоцитарною системами зберігається.

Висновок

Уведення щурам із експериментальним цукровим діабетом та ураженням нирок густого екстракту з листя берези бородавчастої (7 мг/кг) позитивно впливає на перебіг ЦД, сприяє зменшенню запальних процесів, відновленню гемостазу, а також позитивно впливає на адаптаційні процеси за умов патології, перевершуючи за більшістю показників препарат порівняння дуже «Канефрон®Н» (20 мг/кг).

1. Сравнительная характеристика состояния системы гемостаза у пожилых больных сахарным диабетом I и II типа / Захарова М. Ю., Ключерева Н. Н., Кузник Б. И., Номоконова И. Н. // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22, № 4. – С. 676–679.
2. Граніна О. В. Вплив порушення вуглеводного обміну та реологічних властивостей крові на формування нефропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу / О. В. Граніна // Медицина сьогодні і завтра. – 2009. – № 1. – С. 98–102.
3. Влияние вилона на состояние иммунитета и коагуляционного гемостаза у больных сахарным диабетом разного возраста / Кузник Б. И., Исакова Н. В., Ключерева Н. Н. [и др.] // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20, № 2. – С. 106–115.
4. Взаимосвязь между активностью фибринолиза, показателями липидного состава крови и углеводного обмена / Ратникова Л. А., Метельская В. А., Шальнова С. А. [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 2. – С. 45–50.
5. Бродяк І. Морфофункціональні дослідження лейкоцитів периферійної крові за умов експериментального цукрового діабету у щурів / Бродяк І., Сибірна Н. // Вісник Львів. ун-ту. Серія біологічна. – 2006. – Вип. 42. – С. 117–127.
6. Адаптационные реакции, артериолярный кровоток и факторы, оказывающие на них влияние у больных сахарным диабетом 2 типа / Белякова Н. А., Михайлова Д. Г., Цветкова И. Г. [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 8. – С. 61–64.
7. Радченко О. М. Адаптаційні реакції, білковий і ліпідний метаболізм при хронічній хворобі нирок / Радченко О. М., Деркач З. В. // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. X, № 2. – С. 88–89.
8. Каджарян В. Г. Диабетическая нефропатия: современные принципы профилактики и лечения / Каджарян В. Г., Бидзилья П. П., Соловьев А. О. // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 5. – С. 112–117.
9. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / Коваленко В. М., Стефанов О. В., Максимов Ю. М., Трахтенберг І. М. // Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації): за редакцією чл. – кор. АМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 334–351.
10. Дрель В. Р. Нефропротекторна дія виноградних вин у щурів із експериментальним цукровим діабетом / Дрель В. Р., Сибірна Н. О. // Біологічні студії. – 2009. – Т. 3, № 3. – С. 59–68.
11. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – 2001. – 320 с.

Л. В. Яковлева, Н. С. Чорна, Т. И. Дейнеко, Д. М. Бабенко

Коррекция густым экстрактом листьев березы бородавчатой нарушений в системе гемостаза крыс в условиях поражения почек на фоне экспериментального сахарного диабета

Изучали влияние на гемостаз густого экстракта листьев березы бородавчатой (ГЭЛББ) у крыс с диабетической нефропатией на фоне экспериментального сахарного диабета, вызванного алоксаном. Выяснили, что густой экстракт листьев березы бородавчатой нормализует коагуляционные свойства крови и фибринолиз, а также положительно влияет на процентный состав лейкоцитов крови и соответственно лейкоцитарные индексы, что возможно расценить как положительное влияние на иммунные и адаптационные реакции при патологии. Препарат сравнения драже «Канефрон®Н» уступал ГЭЛББ по влиянию на реологические свойства крови и фибринолиз, а также не оказывал иммуномодулирующего и адаптогенного действия.

Ключевые слова: густой экстракт листьев березы бородавчатой, диабетическая нефропатия, гемостаз

L. V. Yakovleva, N. S. Chorna, T. I. Deyneko, D. M. Babenko

Correction of disturbances of rat's hemostatic system under experimental diabetes and renal injury by thick extract of leaves of Silver birch

Effect of thick extract of leaves of Silver birch (TELSB) on rat's hemostasis under experimental diabetes and diabetic nephropathy, induced by alloxane was studied. It was found, that thick extract of leaves of Silver birch normalized blood coagulation properties and fibrinolysis, as well as revealed a positive effect on the percentage of white blood cell count and leukocyte indexes, which may be considered as a positive influence on the immune response and adaptation in pathology. The reference drug pills «Canephron® N» yielded to TELSБ in influence on the rheological properties of blood and fibrinolysis, and did not exert immunomodulatory and adaptogenic effect.

Key words: thick extract of leaves of Silver birch, diabetic nephropathy, hemostasis

Надійшла: 11.06.2012 р.

Контактна особа: Чорна Наталія Степанівна, молодший науковий співробітник, Центральна науково-дослідна лабораторія, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002. Тел.: (57) 706-23-12.

В. В. Зозуля, І. С. Чекман

Метаболічна терапія в геріатричній кардіології (фармако-епідеміологічне дослідження)

Національний медичний університет імені академіка О. О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: фармако-епідеміологічне дослідження, похилий та старечий вік, захворювання органів кровообігу, метаболічна терапія

Останніми роками в лікуванні захворювань органів кровообігу у хворих похилого та старечого віку широко використовуються метаболічні лікарські засоби – міокардіальні цитопротектори. Основою захисної дії цих препаратів є їхня здатність оптимізувати енергообмін ішемізованих кардіоміоцитів, що призводить до зменшення потреби в кисні, необхідного для аеробного окиснення [1–3].

Кардіопротекторні ефекти метаболічних засобів реалізуються різними шляхами. Так, триметазидин (предуктал) пригнічує активність 3-кетואцетил-КоА-тіолази, що частково блокує в мітохондріях окиснення жирних кислот (як джерела енергії) та сприяє розблокуванню піруват-дегідрогенази та стимуляції утилізації глюкози [4, 5]. Таким чином, триметазидин переключає енергетичний метаболізм міокарда на більш рентабельні шляхи отримання енергії.

Триметазидин, діючи на апоптоз кардіоміоцитів, запобігає ремодулюванню лівого шлуночка – основному механізму розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) [6]. Результати численних клінічних досліджень засвідчили ефективність та безпечність триметазидину в комплексній терапії ІХС та ХСН [7, 8], у тому числі з супутньою артеріальною гіпертензією (АГ) [9] та цукровим діабетом [10]. За результатами багатоцентрових рандомізованих досліджень триметазидин включено до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства як засіб лікування ІХС [11].

Специфічна активність мілдронату (триметил гідразонію пропіонату), що є

структурним аналогом безпосереднього попередника карнітину – γ -бутиробетайну, обумовлено його здатністю інгібувати карнітинзалежне окиснення жирних кислот та активувати ферменти циклу аеробного окиснення глюкози – гексокінази та піруваттрансферази. Мілдронат знижує рівень карнітину та транспорт довголанцюгових ацилів крізь клітинні мембрани, запобігає порушенню транспорту АТФ і активує гліколіз. Препарат підвищує вміст γ -оксибутирату, який має вазодилатуючу дію [12].

Похідні бурштинової кислоти (мексикор, мексидол, натрію-калію сукцинат) реалізують кардіопротекторні ефекти шляхом відновлення вмісту аденілових нуклеотидів, креатинфосфату, нікотинамідних коферментів у міокарді за умов гіпоксії, ішемії [13–15]. Мексикор проявляє антиішемічну та антиоксидантну дію, покращує функціональний стан ішемізованого міокарда, стабілізує мембранні структури судинної стінки, інгібує агрегацію тромбоцитів, нормалізує порушення мікроциркуляції, має гіпохолестеринемічну дію [16–18].

Кардіопротекторна дія тіотріазоліну – оригінального вітчизняного метаболічного препарату, обумовлена протиішемічною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною й імуномодулюючою властивостями. Тіотріазолін збільшує компенсаторну активність анаеробного гліколізу, зменшує інтенсивність процесів окиснення в циклі Кребса, зберігаючи резерви АТФ. Препарат активує антиоксидантну систему та гальмує процеси окиснення ліпідів в ішемізованих ділянках міокарда, знижує чутливість серцевого м'яза до катехоламінів, зменшує розміри зони ішемії міокарда [19].

Гіпоксія міокарда супроводжується патологічними порушеннями внутрішньоклітинного метаболізму – знижен-

ням продукції АТФ, основного енергетичного субстрату молекул, що зумовлює доцільність використання аналогів субстратів енергетичного обміну – макроергічних сполук (рибоксин, АТФ-лонг, авокард) [20]. Рибоксин є похідним пурину, попередником АТФ. Інозин стимулює синтез нуклеотидів, підвищує активність деяких ферментів циклу Кребса, позитивно впливаючи на енергетичний обмін у міокарді, поліпшує коронарний кровообіг [21].

Результати численних клінічних досліджень свідчать, що метаболічні лікарські засоби є безпечними та ефективними ліками, що забезпечують антиішемічну, цитопротекторну, антиоксидантну, антигіпоксичну дію [2, 10, 22]. Це зумовлює доцільність їхнього використання в комплексній терапії захворювань органів кровообігу у хворих похилого та старечого віку.

Мета дослідження – визначення частоти призначення метаболічних лікарських засобів хворим похилого та старечого віку з захворюваннями органів кровообігу в терапевтичних відділеннях лікарняних закладів.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз медикаментозної терапії, призначеної хворим похилого та старечого віку з захворюваннями органів кровообігу, які лікувалися в терапевтичних відділеннях медичних закладів м. Києва. Загалом проаналізо-

вано 317 історій хвороб зазначених категорій пацієнтів. Використовували фармако-епідеміологічні, статистичні методи дослідження (описова статистика).

Результати та їх обговорення. Встановлено, що у хворих віком понад 60 років, які лікувалися в терапевтичних відділеннях, діагностовано в середньому $6,82 \pm 1,08$ захворювання на одного хворого, з яких 64,6 % припадає на хвороби органів кровообігу.

Частота окремих захворювань органів кровообігу складала – ІХС – 86,7 випадку на 100 хворих, у тому числі стенокардія – 57,5 на 100 хворих, АГ – 68,9 на 100 хворих, ХСН – 83,7 на 100 хворих, атеросклероз – 98,7 на 100 хворих, аритмії – 39,6 на 100 хворих, інші хвороби органів кровообігу 50,5 на 100 хворих.

Для лікування обстежених хворих використовували лікарські засоби різних фармако-терапевтичних груп, частоту призначень яких надано в таблиці 1.

Як видно з даних таблиці 1, хворим призначали переважно лікарські засоби, що входять до стандартів лікування захворювань органів кровообігу – ішемічної хвороби серця (бета-адреноблокатори, нітрати, антитромботичні засоби), хронічної серцевої недостатності (інгібітори АПФ, діуретики, серцеві глікозиди), артеріальної гіпертензії (інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, діуретики). Ура-

Таблиця 1

Частота призначень ЛЗ, які використовували для лікування захворювань органів кровообігу в обстежених хворих (кількість призначень на 100 хворих)

Код АТС	Лікарські засоби (фармако-терапевтичні групи)	Кількість призначень (на 100 хворих)
C09	Інгібітори АПФ	51,2
C08	Антагоністи кальцію	31,5
C07	Бета-адреноблокатори	53,2
C03	Діуретики	55,9
C01A	Серцеві глікозиди	35,5
C01D	Нітрати	46,2
B01	Антитромботичні засоби	39,2
C10	Гіполіпідемічні засоби	23,1
C04	Периферичні вазодилататори	34,6
C01B	Антиаритмічні	18,6
C01E	Метаболічні засоби	208,0
	Препарати інших фармако-терапевтичних груп	7,0
Усього		618,0

ховуючи високу захворюваність на атеросклероз, частота призначення гіполіпідемічних ЛЗ є недостатньою. Високий рівень поліпрагмазії ($6,18 \pm 0,36$ кардіологічних препаратів на одного хворого) обумовлений комплексною патологією та необхідністю використання комбінацій ЛЗ. За частотою призначення перше місце належало засобам метаболічної терапії, на які припадало 33,7 % від загального числа.

Розподіл окремих метаболічних засобів за частотою призначення наведено в таблиці 2.

Як видно з даних таблиці 2, перше місце серед метаболічних засобів за частотою призначень належало тіотріазоліну (64,2 на 100 хворих), який натеper вважається одним з неефективніших засобів метаболічного захисту міокарда для лікування пацієнтів з захворюваннями органів кровообігу [19, 23].

На другому місці за частотою призначень був мілдронат (35,6 на 100 хворих), який, завдяки вираженим кардіопротекторним та антиішемічним властивостям, широко використовується при лікуванні хворих на ІХС та ХСН, у тому числі в геріатричній клініці [23–25].

Досить широко (34,4 призначення на 100 хворих) обстеженим хворим призначали рибоксин, що ефективно використовується в комплексному лікуванні ІХС, міокардіодистрофії, порушень серцевого ритму [26].

Цілком обґрунтованим є використання аспаркаму (32,2 призначення на 100 хворих). Аспарагінат, що входить до складу препарату, сприяє проникненню іонів калію та магнію у внутрішньоклітинний простір; іони магнію активують натрій-калієву АТФ-фазу плазматичних мембран кардіоміоцитів, що сприяє зменшенню внутрішньоклітинної кон-

центрації натрію та збільшенню вмісту калію в клітинах. Іони K^+ стимулюють синтез АТФ, глікогену, білка, ацетилхоліну. Препарат поліпшує обмін речовин у міокарді, підвищує переносимість серцевих глікозидів, має антиаритмічну та антигіпоксичну дію. Широкий спектр метаболічної дії аспаркаму зумовлює включення його до комплексної терапії хворих похилого віку з ІХС, стенокардією, ХСН, порушеннями серцевого ритму [26].

Значно менша частота призначень предукталу (17,9 на 100 хворих) та інших ефективних кардіопротекторів – мексикору, неотону, корвітину (17,4 на 100 хворих) обумовлена обмеженими фінансовими можливостями лікувальних закладів для придбання цих високоартісних препаратів.

Таким чином, препарати метаболічної дії – міокардіальні цитопротектори широко використовують з метою корекції порушень внутрішньоклітинного метаболізму в ішемізованому міокарді у хворих похилого та старечого віку, що є обґрунтованим і перспективним [27, 28].

Вікові морфофункціональні та регуляторні зміни міокарда, розвиток гіпертрофії, кардіосклерозу, фіброзу, нашаровуючись на патологічні процеси, зменшують адаптивні можливості старіючого серця [29–31]. Корекція порушень внутрішньоклітинного метаболізму ішемізованого міокарда хворих похилого та старечого віку підвищує можливості структурної та функціональної адаптації до ішемії міокарда [32]. Використання препаратів метаболічної дії – міокардіальних цитопротекторів у геріатричній кардіології є важливим фактором оптимізації медикаментозної терапії захворювань органів кровообігу в людей похилого та старечого віку.

Таблиця 2

Частота призначення метаболічних засобів обстеженим хворим

Код АТС	Препарат	Кількість призначень на 100 хворих
C01E	Тіотріазолін	64,2
C01E	Мілдронат	35,8
C01E	Рибоксин	34,4
A12	Аспаркам	32,2
C01E	Предуктал	17,9
	Інші метаболічні ЛЗ	13,5
Усього		208,0

1. Акимов А. Г. Перспектива применения мио-кардиальных цитопротекторов в кардиологической практике / Акимов А. Г., Полумисков В. Д. // *Тесга medica nova.* – 2005. – № 4. – С. 6–9.
2. Амосова Е. Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленного ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности / Е. Н. Амосова // *Укр. кардиол. журн.* – 2000. – № 4. С. 86–92.
3. Галенко-Ярошевский П. А., Чекман И. С., Горчакова Н. А. Очерки фармакологии средств метаболитной терапии / П. А. Галенко-Ярошевский, И. С. Чекман, Н. А. Горчакова. – М.: Медицина, 2001. – 240 с.
4. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long chain 3 Ketoacyl-coenzyme A thiolase / Kantor P. F., Lucien A., Kozak R. [et al.] // *Circ. Res.* – 2000. – V. 86, № 5. – P. 580–588.
5. Protective effects of trimetazidine on hypoxic cardiac myocytes from the rat / Fantini E., Athias P., Demaison L., Crynberg A. // *Clin. Pharmacol.* – 1997. – V. 11, № 5. – P. 427–439.
6. Терещенко С. Н. Возможности применения триметазидина в комплексной терапии инфаркта миокарда осложненного левожелудочковой дисфункцией / Терещенко С. Н., Александрия Л. Г., Моисеева В. С. // *Кардиология.* – 2002. – Т. 42, № 10. – С. 10–12.
7. Возможности цитопротектора триметазидина в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности / Мартынов А. И., Васюк Ю. А., Ющук Е. Н. [и др.] // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2001. – № 4. – С. 37–39.
8. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности / Терещенко С. Н., Акимова О. С., Демидова И. В. [и др.] // *Кардиология.* – 1999. – Т. 39, № 9. – С. 48–52.
9. Николаев Н. А. Новые возможности оптимизации терапии у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью / Н. А. Николаев // *Кардиоваск. терапия и профилактика.* – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 303–37.
10. Гаспарян А. Ю. Клиническая эффективность триметазидина как основного сердечно-сосудистого препарата метаболитического действия / Гаспарян А. Ю., Петросян А. Г., Айвазян Л. М. // *Кардиоваск. терапия и профилактика.* – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 101–106.
11. Marzilli M. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials / Marzilli M., Klein W. W. // *Coron. Artery Dis.* – 2003. – V. 14, № 8. – P. 171–179.
12. Modulation of myocardial energy metabolism with mildronate: an effective approach in the treatment of chronic heart failure / Skarda J., Klincare D., Dzerve V. [et al.] // *Proc. Latvian Acad. Sci., Sect. B.* – 2001. – V. 55, № 2/3. – P. 73–79.
13. Чекман И. С. Биохимическая фармакодинамика / И. С. Чекман. – К.: Здоровье, 1991. – 200 с.
14. Метаболитотропные препараты / [Мазур И. А., Чекман И. С., Беленичев И. Ф. и др.]. – Запорожье, 2007. – 309 с.
15. Максимчук О. О. Фармакологічні властивості похідних бурситинової кислоти з антиоксидантним впливом / Максимчук О. О., Яковлева І. Ю. // *Вісник нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця.* – 2006. – № 2. – С. 154–158.
16. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гипوليлипидемической активности мексикора / Сернов Л. Н., Смирнов Л. Д., Шапошникова Г. И., Гуранова Н. Н. // *Клин. исследования лек. средств в России.* – 2004. – № 1. – С. 24–28.
17. Егоров И. В. Современные подходы к антиоксидантной поддержке пациентов с сердечно-сосудистой патологией / И. В. Егоров // *Мистецтво лікування.* – 2008. – Т. 52, № 6. – С. 51–54.
18. Липидснижающее и антиоксидантное действие мексикора у больных сахарным диабетом / Клебанов Е. М., Балаболкин М. И., Креминская В. М., Смирнов Л. Д. // *Тер. архив.* – 2006. – Т. 78, № 8. – С. 1–4.
19. Тиотриазолин / [Мазур И. А., Волошин Н. А., Чекман И. С. и др.]. – Запорожье, 2005. – 146 с.
20. Пархоменко А. Н. Метаболическая терапия или кардиопротекция при ишемической болезни сердца. Итоги и перспективы / А. Н. Пархоменко // *Укр. мед. часопис.* – 2008. – Т. 66, № 4. – С. 15–19.
21. Лишневская В. Ю. Метаболическая терапия при ИБС – из прошлого в будущее / В. Ю. Лишневская // *Consilium medicum.* – 2008, № 1 (прил.). – С. 34–36.
22. Sellier P. Assessment of anti-ischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study / Sellier P., Broustet J. R. // *Am. J. Cardiovasc. Drugs* – 2003. – № 3. – P. 361–369.
23. Каленный И. Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения / И. Я. Каленный. – Рига: Изд-во ПАО «Гриндекс», 2001. – 122 с.
24. Сергиенко И. В. Антиангинальная и антиишемическая эффективность милдроната в комплексном лечении ИБС со стабильной стенокардией напряжения / Сергиенко И. В., Малахов В. В., Наумов В. Г. // *Атмосфера. Кардиология.* – 2005. – № 2. – С. 1–4.
25. Возможности применения милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных в раннем постинфарктном периоде / Стаценко М. Е., Старкова Г. В., Говоруха О. А. [и др.] // *Рос. кардиол. журн.* – 2005. – № 6. – С. 62–66.

-
26. Ежов А. В. Влияние препаратов магния на качество жизни пожилых больных стабильной стенокардией / Ежов А. В., Пименов Л. Т., Олейник Н. А. // Тезисы IX Национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2002. – С. 146.
 27. Сыркин А. Л. Триметазидин при стабильной стенокардии напряжения у больных старше 65 лет (TRIMEP – Trimetazidine in elderly people) / А. Л. Сыркин, В. К. Лепяхин // Кардиология. – 2002. – № 6. – С. 17–20.
 28. Тиотриазолин в терапии ишемической болезни сердца у лиц старшего возраста / В. В. Дунаев, О. В. Крайдашенко, Н. П. Красько [и др.] // Медицина світу. – 2004. – С. 14–17. – (додаток).
 29. Mitochondrial bioenergetics in aging / Lenaz G., D'Aurelio M., Merlo Pich M. [et al.] // Biochem. Biophys. Acta. – 2000. – V. 1459, № 2–3. – P. 3997 – 4004.
 30. Рибера-Каскадо Дж М. Старение и сосудисто-сердечная система / Рибера-Каскадо Дж М. // Клинич. геронт. – 2000. – Т. 6, № 11–12. – С. 28 – 36.
 31. Коркушко О. В. Гериатрия в терапевтической практике / О. В. Коркушко, Д. Ф. Чеботарев, Е. Г. Калиновская. – К.: Здоровья, 1993. – 838 с.
 32. Безруков В. В., Купраш Л. П. Геріатричні аспекти медикаментозної терапії // Вісник фармакології та фармації. – 2005. – № 12. – С. 23–27.

В. В. Зозуля, И. С. Чекман

Метаболическая терапия в гериатрической кардиологии (фармако-эпидемиологическое исследование)

С целью определения частоты назначения метаболических препаратов больным пожилого и старческого возраста с заболеваниями органов кровообращения в терапевтических отделениях проанализировано 317 историй болезней. Выявлено высокую коморбидность и высокий уровень полипрагмазии. Проанализировано частоту назначений лекарственных средств для лечения данной патологии. Установлено, что чаще всего назначали препараты метаболического действия, диуретики и бета-блокаторы. Среди метаболических препаратов чаще всего назначали тиотриазолин, милдронат и рибоксин. Использование препаратов метаболического действия в гериатрической кардиологии является важным фактором оптимизации медикаментозной терапии у людей пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: фармако-эпидемиологическое исследование, пожилой и старческий возраст, заболевания органов кровообращения, метаболическая терапия.

V. V. Zozulya, I. S. Chekman

Metabolic therapy in geriatric cardiology (pharmaco-epidemiological investigation)

There were analyzed 317 medical cards for the purpose to determine prescription rate of metabolic medicines for geriatric patients with cardiovascular diseases. High level of comorbidity and polypragmasy in elderly and old age people was obtained in this investigation. Metabolic, diuretic and beta-blocker were most frequently prescription medicines. Among metabolic drugs most frequently prescriptions were following – thiotriazolin, mildronate and riboxin. Using metabolic medicines in geriatric cardiology is very important factor which help to optimize medical treatment for elderly patients.

Key words: pharmaco-epidemiological investigation, elderly and old age, cardiovascular diseases, metabolic therapy

Надійшла: 29.05.2012 р.

Контактна особа: Чекман Іван Сергійович, завідувач кафедри фармакології та клінічної фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, просп. Перемоги, 34, м. Київ. Тел.: (44) 454-49-24.

А. Ж. Оголь¹, О. М. Пархоменко², О. П. Вікторов²

Переносимість терапії блокаторами β -адренорецепторів (аналіз анкетування пацієнтів)

¹Хмельницька міська поліклініка № 1²ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології
імені М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ

Ключові слова: блокатори
 β -адренорецепторів, побічні реакції,
критерій «користь-ризик», анкетування
пацієнтів

Частота використання блокаторів β -адренорецепторів (ББА) у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), ішемічну хворобу серця (ІХС) та хронічну серцеву недостатність (ХСН) залишається досить низькою, незважаючи на їхню здатність вірогідно зменшувати рівень смертності та ускладнень. За цих обставин більшість пацієнтів не досягають для блокади симпатичної нервової системи цільової частоти серцевих скорочень (ЧСС) у спокої: тільки 40 % – менше 80/хв та 5 % – 60/хв або менше [1], що не забезпечує позитивного впливу на прогноз. Головним чином це зумовлено перебільшенням ризику частоти розвитку й серйозності побічних реакцій (ПР), опосередкованих блокадою β_1 - і β_2 -адренорецепторів, що потенційно здатні знижувати якість і тривалість життя [2, 3]. Причинами такого перебільшення слід вважати наступні фактори:

- хибні уявлення про головний показник досягнення цільової терапевтичної дози ББА (зменшення ЧСС у спокої до 55–60/хв) як про маніфестування ПР [4];
- «ноцебо-ефект», протилежний «плацебо-ефекту», що зумовлює розвиток або фіксування негативних проявів на приймання індивідуального ЛЗ та завищення (до 50 %) частоти ПР дієвих препаратів, як за рахунок суб'єктивних відчуттів пацієнта (для ББА – загальна слабкість, біль у грудях, диспное, зниження лібідо тощо) після його ознайомлення з

«Інструкцією до медичного застосування препарату», так і внаслідок невиправданої реєстрації лікарем деяких об'єктивних проявів як ПР (безсимптомні брадикардія, АВ-блокада I ступеня, артеріальна гіпотензія), у тому числі в рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) в обох групах порівняння [5];

- проблеми диференціювання недостатньої ефективності ЛЗ від прояву ПР у певних клінічних ситуаціях. Так, у пацієнтів із систолічною ХСН у РКД через декомпенсацію стану плацебо відміняли частіше за ББА, що пояснюється вираженим сприятливим впливом останніх на перебіг захворювання) [4];
- недооцінка лікарями поліпшеного профілю безпеки представників ББА із високою β_1 -селективністю та додатковою вазодилатацією, а також методу повільного висхідного титрування дози ББА до цільової, починаючи із субтерапевтичної.

Відомості щодо ПР ББА може суттєво доповнити системна інформація, отримана безпосередньо від пролікованих пацієнтів, хоча проведення таких досліджень стикається із труднощами щодо розробки анкет та інтерпретації даних опитування про ефективність та можливі прояви ПР препарату через, насамперед, ефекти «плацебо» і «ноцебо».

Мета дослідження – дослідження переносимості ББА на підставі представницького опитування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження – результати анкетування 251 пацієнта із 25 лікувально-профілактичних закладів Хмельницької області, які приймали препарат із групи ББА протя-

гом 2008–2009 рр. Розроблена авторами форма анкет, що була затверджена в ННЦ «Інститут кардіології імені М. Д. Стражеска НАМН України» та управління охорони здоров'я Хмельницької обласної Державної адміністрації, містила 20 запитань. Поряд із питаннями про демографічні, соціальні та нозологічні характеристики пацієнтів, основна частина (12 запитань) стосувалася ефективності ББА, можливих ПР під час приймання ББА та способу корекції й наслідків даних ПР. Для зручності «впізнання» пацієнтом застосовуваного ББА були використані комерційні назви оригінальних та генеричних версій препаратів.

Лікарям, які проводили анкетування (переважно дільничі терапевти/сімейні

лікарі – 49 % та кардіологи – 45 %), рекомендували протягом поточного візиту в разі необхідності надавати пацієнту додаткову інформацію про назву та режим дозування застосованого ББА та супутніх ЛЗ, але не формувати думку пацієнта щодо ефективності ББА, впливу на якість життя та лікарської взаємодії задля уникнення розвитку «ноцебо-ефекту».

Середній вік анкетованих пацієнтів склав 55,0 років (від 45 до 59 років – 50 %, від 60 до 69 років – 26 %), серед них переважали жінки (55 %). Освітній рівень респондентів був досить високим: вищу освіту мали 52 % (зокрема, вищу медичну – 10 %) (табл. 1).

На АГ («гіпертонічну хворобу») хворіли 65 % опитаних, на ІХС – 51 %, на

Таблиця 1

Характеристики анкетованих пацієнтів

Наявна характеристика	Кількість пацієнтів	% у популяції
Стать		
- чоловіки	112	44,6
- жінки	139	55,4
Вікова категорія (років)		
- 16-29	0	0
- 30-44	38	15,1
- 45-59	126	50,2
- 60-69	64	25,5
- старші 69	23	9,2
Освіта		
- незакінчена середня	7	2,8
- середня, у тому числі	114	45,4
середня медична	13	5,2
- вища, у тому числі	130	51,8
вища медична	25	10,0
Серцево-судинні нозології та ускладнення		
- ІХС	128	51,0
- АГ	162	64,5
- аритмії	62	24,7
- перенесений ім	43	17,1
- перенесений епізод нестабільної стенокардії	12	4,8
- перенесений інсульт або ТІА	24	9,6
Супутні захворювання		
- суглобів	62	24,7
- вен	46	18,3
- бронхолегеневої системи,	39	15,5
- у тому числі бронхіальна астма	2	0,8
- цукровий діабет	37	14,7
- органів травлення	47	18,8
- хронічні захворювання нирок	17	6,8
- переміжна кульгавість	4	1,6
Інші	17	6,8

що відповідає їх співвідношенню у вітчизняній дорослій популяції. 25 % пацієнтів відзначали прояви аритмій (як серцебиття та/або перебої в роботі серця), 17 % – повідомили про перенесений раніше інфаркт міокарда (ІМ), 10 % – про інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА, «передінсультний стан»). Середня тривалість основного захворювання склала 6,7 року (6–10 років – 34 %, 1–5 років – 31 %, 11–20 років – 21 %). При аналізі результатів анкетування використано метод описової статистики.

Результати та їх обговорення. Невелика частка старшої вікової групи серед опитаних хворих може вказувати на недостатнє призначення ББА особам похилого віку, зважаючи на більшу поширеність у них показів із найвищим доказовим рівнем (ХСН, перенесений ІМ тощо). Відсутність пацієнтів юного віку (молодше 30 років) є наслідком, з одного боку, дискусійності лікування ББА неускладненої АГ через прогнозовану велику тривалість життя й можливі віддалені негативні ефекти, а з іншого – недооцінки гіперсимпатикотонії у хворих даної вікової категорії.

На супутню екстракардіальну патологію страждали 79 % респондентів: найчастіше – на захворювання суглобів (25 %), венозної системи (18 %), органів дихання (16 %), цукровий діабет (15 %) тощо (табл. 1). З огляду на наявність у більшості опитаних проявів системного атеросклерозу (ІХС), значно заниженим видається відсоток переміжної кульгавості – 1,6 (порівняно з 5,0 % у популяції пацієнтів із АГ високого ризику, але без ІХС [6]). Суттєво довша середня тривалість екстракардіальної патології порівняно із серцево-судиною (відповідно 10,1 та 6,7 року) вказує на виражену «зчепленість» АГ та ІХС з віком, а також – на їхню більш пізню маніфестацію та діагностику.

Про тютюнопаління та регулярне вживання алкоголю повідомили 18 % і 6 % респондентів відповідно.

Із семи наявних на ринку України на час анкетування представників ББА

пацієнти найчастіше приймали атенолол (26 %), метопролол¹ (25 %) і бісопролол (24 %) (табл. 2). Тим не менш, за даними раніше проведеного дослідження [4], встановлено тенденцію до переважного призначення лікарями Хмельницького регіону β_1 -селективного препарату цілодобової дії бісопрололу (68 %), порівняно із метопрололом та атенололом. Таке неспівпадіння можна пояснити традиційно «міцними» позиціями атенололу через його дешевизну та наявність високодозових фіксованих комбінацій із тiazидним діуретиком, поряд із відомими лікарям даними про його недостатню ефективність при АГ щодо покращання прогнозу [7]. При цьому значно рідше пацієнти застосовували неселективний пропранолол короткої дії, а також більш вартісні високо селективний бетаксолोल та карведилол і небіволол із додатковими вазодилаторними властивостями.

94 % пацієнтів відзначили вельми сприятливий профіль ефективності ББА (хоча слід припустити часткову роль «плацебо-ефекту»): зокрема, щодо зниження артеріального тиску – 70,5 %, зменшення болю в грудях і задишки – 36 %, зменшення серцебиття і перебоїв у роботі серця – 46 %. Вірогідно, що певна частина пацієнтів не зазначила всіх видів наявної серцево-судинної патології.

Про виникнення негативних проявів (ПР), можливо, пов'язаних із вживанням ББА, повідомили 24 % респондентів (3 % – по 2 або більше системні прояви), що є співставним із показниками РКД (наприклад, в ASCOT-BPLA – 25 % [6]). Втім, враховуючи відсутність у пацієнтів РКД ASCOT-BPLA значних структурних уражень міокарда (ІХС, ХСН та найпоширеніших аритмій – постійної або персистуючої форми фібриляції/тріпотіння передсердь), для них прогнозувався значно менший вихідний ризик, насамперед, серйозних брадиаритмічних ПР, незважаючи на жорсткіший дозовий режим препаратів. Отже, відзначену кількісну подібність ПР ми пов'язуємо із ретельнішим моніторингом пацієнтів у РКД і недооцінкою лікарями в загальній клі-

¹Усі дані стосуються метопрололу тартрату, з огляду на вкрай незначні обсяги продажу метопрололу сукцинату на території області на час анкетування.

нічний практиці компонентів якості життя, погіршення яких може бути наслідком розвитку ПР терапії ББА (загальних проявів – слабкості, втомлюваності; еректильної дисфункції; переміжної кульгавості; порушення вуглеводного та ліпідного обміну тощо).

Частота супутньої фармакотерапії складала 69 % від загалу опитаних. Очікувано вищим цей показник був серед осіб, в яких розвинулися ПР ББА – 90 %. В останній групі більшою була також середня кількість препаратів на одного пацієнта: 2,9 проти 2,4 відповідно. Така суттєва різниця пояснюється можливою лікарською взаємодією (яка стає непередбачуваною при одночасному застосуванні більше трьох ЛЗ одночасно [8]). Саме це мало місце в 20 % пацієнтів серед загалу та в 27 % пацієнтів із ПР відповідно. Слід зважати також на ступінь важкості основної та супутніх патологій, що можуть бути самостійними факторами ризику ПР ББА (ХСН, цукровий діабет, захворювання нервової системи, органів дихання, нирок тощо).

Найчастіше пацієнти застосовували, крім ББА, наступні серцево-судинні препарати (середньо 1,71 на 1 пацієнта): інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (31 % із популяції), антиагреганти (25 %), діуретики (17 %), нітрати (13 %), статини (10 %); інші засоби із брадикардитичним ефектом (переважно,

дигоксин та кордарон) приймали 8,4 % хворих, причому в групі з розвитком ПР – 18,6 % (у тому числі в 13,6 % розвинулися саме брадиаритмічні ПР).

Про високий рівень довіри опитаних до лікуючого лікаря свідчить той факт, що переважна більшість (83 %) пацієнтів отримують саме від нього інформацію щодо можливих побічних ефектів лікування та рекомендацію про звертання до фахівця в разі виникнення ПР (81 %). Разом із тим, лише 53 % опитаних ознайомлюються із «Інструкцією для медичного застосування ЛЗ» або «Листком-вкладкою для пацієнта», включаючи розділ про можливі ПР.

У дослідженій популяції ризик виникнення ПР був подібним для найчастіше застосованих бісопрололу, метопрололу і атенололу – 28, 26 та 27 % відповідно (по 26 % від загалу випадків ПР). Відзначимо, що в Україні, загалом, метопролол і атенолол утричі переважають бісопролол за цим показником – ймовірно, за рахунок більш пізньої появи останнього на вітчизняному ринку (табл. 2). Дещо вищий ризик ПР порівняно з іншими ББА у групі карведилолу (32 %) можна гіпотетично пояснити ширшим його призначенням пацієнтам із факторами ризику ПР (метаболічні порушення, переміжна кульгавість, виражена ХСН тощо). Між тим, суттєві переваги мали препарати із високою

Таблиця 2

Результати анкетування щодо частоти застосування окремих β-адреноблокаторів, розвитку побічних реакцій і прихильності пацієнтів до лікування

Назва препарату	% пацієнтів від загалу ¹	Частота розвитку ПР, %	Частка ПР препарату серед усіх ПР ББА в Україні, % ²	Прихильність пацієнтів до лікування (adherence), %		
				оптимальна	не оптимальна	незадовільна
Атенолол	25,7	27,9	30,4	44,1	33,8	22,1
Метопролол	24,5	26,2	33,0	63,1	6,2	30,8
Бісопролол	23,7	27,4	10,9	75,8	9,7	14,5
Пропранолол	7,5	20,0	7,9	35,0	15,0	50,0
Бетаксолोल	7,9	10,0	7,6	66,7	9,5	23,8
Карведилол	7,9	31,8	8,9	57,1	9,5	33,3
Небіволोल	3,0	12,5	0,7	100,0	-	-
Інші	-	-	0,6	-	-	-

Примітка. ¹3,2 % пацієнтів приймали в анамнезі різні препарати із групи ББА;

²за даними спонтанних повідомлень лікарів [9].

β_1 -селективністю – бетаксоллол (тільки 10 % ПР) та небіволлол (13 %). Порівняно невисока частота ПР (20 %) для неселективного пропраноллолу є наслідком нерегулярного та ситуативного використання препарату для досягнення адекватної бета-блокади в неоптимальному дозовому режимі.

Опосередковано щодо безпечності окремих препаратів може свідчити рівень «прихильності до лікування» (adherence) (табл. 2), яку загалом розцінено як оптимальну (практично не пропускали приймання ЛЗ) 61 % пацієнтів, як неоптимальну (пропускали приймання ЛЗ 1–2 рази на тиждень) – 16 % та як незадовільну (приймали ББА короткими курсами або періодично) – 23 %. За винятком небіволлолу (з огляду на малу частку пацієнтів), достовірне лідерство за даним показником утримував бісопролол (оптимальна прихильність у 76 %). При цьому незадовільними слід визнати ці показники для атенололу та пропраноллолу, особливо враховуючи тривалість дії, що в разі застосування 1 разу на добу не забезпечує цілодобово-

го ефекту і збільшує ризик синдрому відміни після пропуску дози. У структурі виявлених лікарями ПР при застосуванні ББА найчастіше виявлялися ПР з боку серцево-судинної системи (табл. 3): брадикардія («сповільнення пульсу») у 9 % та артеріальна гіпотензія в 4 % опитаних, що становило 40 % та 15 % відповідно в загальній структурі ПР. Указані показники в 2,6 та 1,3 разу відповідно переважали такі за даними спонтанних повідомлень лікарів в Україні, ймовірно, за рахунок безсимптомного помірної зниження цифр ЧСС та артеріального тиску (АТ) в частини анкетованих [9]. Цей факт свідчить про необхідність індивідуального кваліфікованого аналізу кожного випадку можливої ПР для уникнення «ноцебо-ефекту», що може превалювати при поданні інформації про ПР власне пацієнтом.

Серед опитаної популяції та в Україні загалом, подібною була частка ПР з боку дихальної системи (насамперед, бронхообструкції) – 12 і 11 %. При цьому респонденти значно рідше вказували на виникнення системних алергіч-

Таблиця 3

Структура системних проявів побічних реакцій, відзначених при медичному застосуванні β -адреноблокаторів

№	Прояв ПР	Частота системних проявів ПР, % (від загалу анкетованих)	Структура системних проявів ПР, % (від загалу випадків ПР)	Структура системних проявів ПР ББА в Україні, %*
1	Серцево-судинна система, у тому числі	16,8	70,7	37,3
	- брадикардія	9,6	40,1	15,2
	- артеріальна гіпотензія	3,6	15,3	11,6
	- дискомфорт у грудях	1,2	5,1	2,0
	- біль, затерпання нижніх кінцівок	1,2	5,1	6,6
	- перебої в роботі серця, серцебиття	0,8	3,4	1,3
	- посилення ХСН	0,4	1,7	0,6
	- синдром відміни	-	-	0,3
2	Утруднення дихання	2,8	11,9	10,9
3	Центральна нервова система	2,4	10,2	17,5
4	Система травлення	1,6	6,8	9,9
5	Прояви з боку шкіри	1,2	5,1	17,5
6	Системні алергічні реакції	0,8	3,4	9,6
7	Ендокринна система (підвищення цукру крові)	0,8	3,4	-
8	Інші	-	-	2,0

Примітка.* За даними спонтанних повідомлень лікарів [9].

них реакцій та проявів з боку шкіри (у 2,8 і 3,4 разу), а також на розлади центральної нервової системи (головний біль, депресія, нічні жахи, у 1,7 разу) та ПР з боку системи травлення (у 1,5 разу). Отримані дані цілком віддзеркалюють характерну для вітчизняних лікарів тенденцію частіше подавати інформацію про випадки менш специфічних та більш очевидних проявів ПР.

На жаль, за результатами анкетування пацієнтів вкрай складно оцінити частоту синдрому відміни та випадків погіршення проявів СН. Так, наданих пацієнтом даних зазвичай недостатньо для диференціювання первинного зниження інотропної функції серця від посилення задишки через зниження АТ чи бронхообструкцію.

Підозрюваний ЛЗ було відмінено тільки в 36 % випадків розвитку ПР (проти 93 % ПР за даними спонтанних повідомлень [9]), тобто лише 8,4 % у популяції. 10 % пацієнтів надалі призначено інший представник ББА. У пацієнтів досліджуваної групи не слід виключати вплив «ноцебо-ефекту», оскільки, наприклад, у згаданому випробуванні ASCOT-BPLA частка відміни ББА склала лише 2,6 % [6]. Майже в половини пацієнтів із проявами ПР застосовано зменшення дози препарату (табл. 4).

Отримані дані свідчать про сприятливий профіль «користь-ризик» для

ББА. Цей висновок можна вважати узагальнюючим, незважаючи на те, що в анкетуванні брало участь обмежене коло осіб із життєво загрозливими ПР ББА в анамнезі, оскільки більшість із них не поновлюють приймання ББА. Додаткової фармакотерапії негативних проявів потребували 22 % пацієнтів, що співставно із загальноукраїнськими даними. Такі прояви в опитаній групі повністю минули в 75 % випадків (за даними спонтанних повідомлень лікарів – у 99,3 %), а в 24 % – минули частково. Наведені дані можуть вказувати, з одного боку, на суб'єктивізм («ноцебо-ефект») щодо самооцінки стану та якості життя пацієнтами, а з іншого боку – на недооцінку даного показника під час терапії ББА лікарями, які схильні до подання інформації про ПР у разі більш виражених їх клінічних проявів. Через суб'єктивізм пацієнтів утруднено є також оцінка частоти серйозних ПР ББА та таких, що призвели до госпіталізації.

Одне питання при анкетуванні стосувалося цінової доступності різних представників ББА. За рівнем можливих витрат на препарат із групи ББА на місяць, враховуючи для більшості пацієнтів потребу в супутній терапії серцево-судинними та/або іншими ЛЗ, «брендові» препарати в субмаксимальній дозі та «генерики» карведилолу були доступні 15,1 % хворих. Генерики

Таблиця 4

Структура способів корекції та наслідків побічних реакцій при застосуванні β-адреноблокаторів в опитаній популяції порівняно із даними в Україні

Назва	Частка від випадків ПР для опитаної популяції, %	Частка від випадків ПР в Україні, %
Спосіб корекції ПР		
Відміна підозрюваного ЛЗ, у тому числі з наступним прийманням іншого ББА	35,6 10,2	93,0
Зменшення дози підозрюваного ЛЗ	47,5	5,0
Без корекції	6,7	2,0
Необхідність додаткової фармакотерапії	22,0	18,6
Наслідок ПР		
Видужання без наслідків	74,6	99,3
Видужання з наслідками	23,7	0,7
Без змін	1,7	-

атенололу та пропранололу вітчизняного та індійського виробництва використовували 11,2 % пацієнтів, а 73,7 % пацієнтів мали змогу вибору генерика за країною-виробником. Таким чином, у деяких випадках обмежені матеріальні можливості пацієнта могли завадити досягненню оптимальної дози ББА або призвести до порушення комплаєнсу.

Згаданий фармакоекономічний аспект результатів анкетування підкреслює актуальність запропонованих в Україні заходів щодо державної компенсації принаймні частини вартості життєво необхідних серцево-судинних ЛЗ. Такі заходи є особливо важливими для пацієнтів із вищим ризиком, які постійно змушені приймати три або більше ЛЗ (наприклад, із ХСН або АГ, а також після інфаркту), порівняно з особами з добре контрольованою АГ і неускладненою ІХС. Передбачений рецептурний механізм відшкодування створює відносно об'єктивну можливість моніторингу дотримання пацієнтом режиму лікування (за умови створення єдиного реєстру), а також дозволить контролювати співвідношення життєво необхідних ЛЗ та ЛЗ без достатньої доказової бази (зокрема, метаболічних або нейропротекторних), що призначені при хронічних серцево-судинних захворюваннях, з можливістю надалі раціональнішого розподілу державних та особистих витрат на ЛЗ.

При сприйнятті та використанні даних проведеного дослідження слід враховувати певні обмеження, що, тим не менш, є характерними для методу опитування пацієнтів, коли з метою уникнення впливу на думку анкетованого втручання лікаря зведено до мінімуму:

- участь переважно високо дисциплінованих та освічених пацієнтів, які повернули якісно заповнені анкети;
- суб'єктивність респондентів у визначенні наявної серцево-судинної та супутньої патології, враховуючи складність аналізу об'єктивних показників, визначальних для діагностування розвитку ПР та ступеня її серйозності – насамперед, АТ, ЧСС та даних електрокардіографії;

- менша ймовірність включення пацієнтів із серйозними ПР ББА в анамнезі, неможливість врахувати пов'язані із ПР випадки госпіталізації та гіпотетичні летальні наслідки;
- неповне зазначення супутньої ББА медикаментозної терапії, у тому числі самостійно вживаних ЛЗ, що обмежує аналіз лікарських взаємодій.

Висновки

За результатами представницького опитування пацієнтів виявлено сприятливий профіль безпеки препаратів групи ББА за критерієм «користь-ризик» при високій антигіпертензивній, антиангінальній та антиаритмічній ефективності на тлі зниженої, порівняно із даними спонтанних повідомлень лікарів, відміни препарату внаслідок розвитку ПР та співставної потреби у фармакотерапії негативних проявів.

Встановлена перевага в подоланні проявів ПР є наслідком зменшення дози ЛЗ або цілеспрямованої його заміни на ББА із вищою β_1 -селективністю, що підтверджує можливість «керуваності» ПР ББА при ретельному лікарському контролі показників гемодинаміки, важкості основної патології та супутніх станів у реальній клінічній практиці.

Незважаючи на подібну частоту розвитку ПР, біспролол суттєво переважав атенолол і метопролол за рівнем «прихильності до лікування» за рахунок високої β_1 -селективності та цілодобової дії цього препарату, обґрунтоване поширення використання якого сприятиме досягненню цільових ЧСС і АТ, зменшенню частоти ускладнень і смертності при ІХС, ХСН та АГ.

Ширше застосування високо селективних препаратів цілодобової дії та ЛЗ із додатковою вазодилатацією, яке може суттєво покращити прихильність до лікування ББА у популяції пацієнтів із високим ризиком розвитку ПР при прогнозованій користі від терапії, стримується фактором економічної доступності ББА для пацієнта за наявності доказових життєвих показів. Згаданий фармакоекономічний аспект результатів анкетування підкреслює актуальність запропонованих в Україні заходів щодо державної компенсації вартості життєво необхідних серцево-судинних ЛЗ.

1. Коваленко В. Н. Частота сокращений сердца – модифицируемый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / Коваленко В. Н., Несукай Е. Г. // Укр. кардіол. журн.– 2008.– № 1.– С. 8–13.
2. Воронков Л. Г. Як ми діагностуємо та лікуємо серцеву недостатність? Аналіз результатів опитування практичних лікарів з 16 міст України / Воронков Л. Г., Рогучька О. М., Семененко О. І. // Укр. кардіол. журн.– 2007.– № 1.– С. 7–13.
3. Оголь А. Ж. Побічні реакції β -адреноблокаторів: уявлення і реальність (аналіз анкетування лікарів Хмельницького регіону) / А. Ж. Оголь // Укр. мед. часопис.– 2009.– Т. 72, № 4.– С. 63–66.
4. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам. Документ о соглашении экспертов по блокаторам бета-адренергических рецепторов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2005.– Т. 1, № 4.– С. 99–124.
5. Olshansky B. Причастность плацебо и ноцебо к кардиоваскулярному здоровью / B. Olshansky // Journal of the American College of Cardiology, укр. издание.– 2009.– Т. 2, № 4 (6).– С. 193–200.
6. Долженко М. Н. Принципы доказательной медицины в лечении артериальной гипертензии: анализ результатов исследований ASCOT-BPLA и ALLHAT / М. Н. Долженко // Практична ангіологія.– 2005.– № 1.– С. 38–43.
7. Carlsberg B. Атенолол при артеріальній гіпертензії: чи мудрий це вибір? / Carlsberg B., Samuelsson O., Lindholm L. H. // Медицина світу.– 2005.– № 3.– С. 196–204.
8. Викторов А. П. Клиническая фармакология. Руководство по кардиологии / А. П. Викторов.– К., 2008.– 1423 с.; Секция № 6.– С. 366–443.
9. Оголь А. Ж. Аналіз структури побічних реакцій β -адреноблокаторів в Україні / А. Ж. Оголь // Фармакологія та лікарська токсикологія.– 2008.– № 4(5).– С. 69–76.

А. Ж. Оголь, О. М. Пархоменко, А. П. Викторов

Переносимость терапии блокаторами β -адренорецепторов (анализ анкетирования пациентов)

На основании представительного опроса 251 пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями проведено изучение переносимости блокаторов β -адренорецепторов (ББА). По результатам анкетирования 251 пациента выявлен благоприятный профиль безопасности препаратов данной группы согласно критерия «польза-риск», сопоставимый с таковым при рандомизированных клинических исследованиях. На фоне выраженной антигипертензивной, антиангинальной и антиаритмической эффективности уменьшение дозы либо переход на представитель ББА с большей β_1 -селективностью способствовали устранению ПР, что особенно важно для пациентов с жизненными показаниями к данным препаратам. При схожей частоте развития ПР среди трех наиболее часто применяемых препаратов бисопролол существенно превосходил метопролол и атенолол по уровню приверженности лечению. Несмотря на ожидаемое лидерство ПР со стороны сердечно-сосудистой системы, отмечено снижение их реальной частоты в сравнении с данными спонтанных сообщений врачей по Украине в целом.

Ключевые слова: блокаторы β -адренорецепторов, побочные реакции, критерий «польза-риск», анкетирование пациентов

A. Ogol, O. Parkhomenko, O. P. Viktorov

Tolerability of β -adrenoblocker's therapy (questionnaire analyses patients)

The study of the tolerability of β -adrenoblocking agents (BBA) was realized on the basis of representative interrogation of 251 patients with cardiovascular diseases. According to “benefit vs risk” criterion the drugs of this group indicated a favorable safety profile comparable to such in randomized clinical trials. On background of significant antianginal, antiarrhythmic and antihypertensive effectiveness, the BBA dose reducing or switching to drugs with higher β_1 -selectivity contributed to elimination of negative adverse reactions (ARs). That is especially important for patients with vital indications for BBA therapy. The risk of ARs development was similar for three most using drugs, but in the bisoprolol group the better adherence was demonstrated in comparison with metoprolol and especially – with atenolol. Despite of the anticipated leadership of ARs from cardiovascular system, their real frequency has reduced compare to entire data from spontaneous reports of Ukrainian physicians.

Key words: β -adrenoblockers, adverse reactions, criterion «benefit vs risk», questionnaire analyses

Надійшла: 16.07.2012 р.

Контактна особа: Оголь Антон Жанович, лікар-кардіолог, Хмельницька міська лікарня № 1, м. Хмельницький. Тел. (98) 592-92-54. E-mail: oazh@list.ru

Р. С. Довгань

Зміни артеріального тиску при застосуванні індапаміду в щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, індапамід, щури зі спонтанною артеріальною гіпертензією

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найпоширеніших хронічних захворювань людини. За даними офіційної статистики в Україні в 2007 році зареєстровано понад 11 млн людей з АГ, що складає 29,9 % дорослого населення. Смертність в Україні від гіпертонічної хвороби щороку складає понад 400 тис. [5, 9, 10]. Для лікування АГ застосовують альфа- і бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретики, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів [6, 10, 13]. До тіазидоподібних діуретиків відноситься індапамід – перший представник нового класу антигіпертензивних/діуретичних засобів (індолінів, похідних сульфонаміду) [8]. За фармакологічною активністю індапамід подібний до тіазидних діуретиків, структурно – до хлорталідону.

Антигіпертензивний ефект індапаміду зумовлений декількома чинниками. Індапамід, накопичуючись у судинній стінці, гальмує вхід іонів кальцію в гладеньком'язові клітини судин, що призводить до зменшення в них внутрішньоклітинного кальцію та зниження судинного опору. Препарат стимулює також синтез судинорозширювальних простагландинів, сприяючи пониженню артеріального тиску, знижує чутливість артеріальної стінки до катехоламінів і ангіотензину II. Індапамід не впливає негативно на обмін ліпідів і вуглеводів, а також зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. Такий різноманітний механізм антигіпертензивної дії препарату призводить до вираженого гіпотензивного ефекту. До позитивних сторін клініч-

ної фармакології індапаміду відноситься те, що медикамент у малому ступені збільшує екскрецію натрію. За силою антигіпертензивного ефекту індапамід перевершує гідрохлоротіазид і співставляється з антагоністами кальцію та інгібіторами АПФ. Індапамід практично не впливає на рівень глюкози в крові, тому його можна призначати хворим на цукровий діабет. Препарат ефективний при діабетичній нефропатії, у хворих з протеїнурією та мікроальбумінурією. До переваг індапаміду також відноситься відсутність впливу на ліпідний обмін. Це дає можливість застосовувати індапамід у хворих з гіперліпідемією [4, 7, 8, 10, 11, 13]. Разом з тим, у літературі відсутні дані щодо впливу індапаміду на рівень артеріального тиску за умов тривалого застосування препарату.

Спонтанна артеріальна гіпертензія (САГ) у щурів є експериментальною моделлю, що за патогенетичними механізмами найбільш відповідає АГ у людей, тому її широко застосовують для вивчення ефективності антигіпертензивних засобів [12, 14–17].

Мета дослідження – вивчення змін артеріального тиску за умов 30-денного застосування індапаміду в щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи. В експерименті використовували щурів різної статі зі спонтанною артеріальною гіпертензією лінії NCSAG та щурів контрольної лінії WKY (normotensive Wistar-Kyoto rats). Вимірювання артеріального тиску проводили на хвостовій артерії за допомогою резинової манжети та плетизмографа без наркотизації тварин. Досліди проведені на 8 нормотензивних WKY та 14 щурах зі спонтанною артеріальною гіпертензією. Тварини були розміщені окремо в спеціалізованих клітках

Вплив індапаміду на артеріальний тиск у щурів із спонтанною артеріальною гіпертензією

Група тварини	Артеріальний тиск, мм. рт. ст	
	Початок експерименту	Через 30 днів
Нормотензивні щури	105,0 ± 2,6	104,4 ± 2,9
Щури з САГ (контроль)	158,6 ± 2,8*	157,5 ± 3,0*
Щури з САГ, що отримували індапамід, 1 мг/кг	157,2 ± 2,8*	137,1 ± 2,9**

Примітка. * Статистично вірогідний результат відносно нормотензивних щурів, $P < 0,05$;

** статистично вірогідний результат відносно щурів з САГ (контроль), $P < 0,05$.

з термопластику, закритих металевою решіткою з постійним доступом до скляної автопоїлки. Відібрані та попередньо індивідуально помічені тварини були розподілені по групах за методом випадкового вибору з використанням таблиці рандомізованих номерів. Тварин акліматизували до умов кімнати. Після перорального щоденного введення розчиненого у воді порошку індапаміду в дозі 1 мг/кг до їжі тварини допускали через 4 год. Тривалість дослідів – 30 днів.

Експериментальні тварини поділили на 3 групи: 1 – нормотензивні щури ($n = 8$); 2 – щури зі спонтанною артеріальною гіпертензією (контроль, $n = 7$); 3 – щури зі спонтанною артеріальною гіпертензією, яким вводили індапамід ($n = 7$) у дозі 1 мг/кг.

Результати та їх обговорення. Як видно з таблиці, у нормотензивних щурів артеріальний тиск до початку експерименту становив $105,0 \pm 2,6$ мм. рт. ст. Через 30 днів артеріальний тиск практично не

змінився і становив $104,4 \pm 2,9$ мм. рт. ст. У щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією артеріальний тиск дорівнював $158,6 \pm 2,8$ мм. рт. ст., що суттєво вище ніж у нормотензивних щурів. Такий самий артеріальний тиск зберігся й через 30 днів спостережень за тваринами. Індапамід при 30-денному застосуванні зменшує артеріальний тиск від $157,2 \pm 2,8$ мм. рт. ст. до $137,1 \pm 2,9$ мм. рт. ст. Тобто має місце зменшення артеріального тиску в щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією. За місяць спостереження першої контрольної групи артеріальний тиск суттєво не змінився. У щурів зі спонтанною гіпертензією за період 30-денного спостереження артеріальний тиск утримувався на високих показниках.

Висновок

За умов застосування індапаміду протягом 30 днів у дозі 1 мг/кг знижується артеріальний тиск у щурів із спонтанною артеріальною гіпертензією.

1. Березин А. Е. Стратегические подходы к профилактике и лечению артериальной гипертензии / А. Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2007. – Т. 60, № 4. – С. 18–24.
2. Довгань Р. С. Вплив фторидону на рівень артеріального тиску у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань // Наук. вісн. нац. мед. університету ім. О. О. Богомольця. – 2007. – № 4. – С. 56–58.
3. Довгань Р. С. Антигіпертензивна ефективність біпрололу щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань // Наук. вісн. нац. мед. університету ім. О. О. Богомольця. – 2007. – № 1. – С. 49–51.
4. Катцунг Б. Г. Базисная и клиническая фармакология: в 2 т. Т. 1. ; пер. с англ. / Б. Г. Катцунг. – М. – СПб.: Бином – Невский Диалект, 1998. – 612 с.
5. Коваленко В. М. Реалізація програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / Коваленко В. М., Сіренко Ю. М., Дорогой А. П. // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 6–12.
6. Оценка терапевтической эквивалентности оригинального индапамида и индапамида-дженерики у больных артериальной гипертензией с помощью рандомизированного перекрестного исследования / Кутишенко Н. П., Якусевич В. В., Деев А. Д., Марцевич С. Ю. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – Т. 3, № 2. – С. 26–30.
7. Лисунець О. М. Використання індапаміду в комбінованій терапії артеріальної гіпертензії у жінок з надмірною масою тіла в постменопаузальний період / Лисунець О. М., Ханюкова І. Я., Танцура О. В. // Український терапевтичний журнал. – 2007. – № 4. – С. 69 – 72.

-
8. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. 2-е изд. / В. И. Метелица. – М. : Бином, 2002. – 926 с.
 9. Свіщенко Є. П. Виявлення та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: реальність та перспективи / Є. П. Свіщенко // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 13–15.
 10. Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія. – Донецьк: Видавець Заславський О. Ю., 2010. – 384 с.
 11. Длительная терапия индапамидом больных артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста: возможности кардиопротекции и влияние на качество жизни / Стаценко М. Е., Щербакова Т. Г., Беленкова С. В., Спорова О. Е. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – Т. 5, № 5. – С. 22–28.
 12. Комплексний вплив активаторів і блокаторів мембранних каналів на показники гемодинаміки щурів з нормальним артеріальним тиском та з спонтанною гіпертензією / Тарасова К. В., Карвацький І. М., Шевчук В. Г. та ін. // Фізіологічний журнал. – 2004. – Т. 50, № 4. – С. 117 – 122.
 13. Фармакологія: за ред. І. С. Чекмана / [Чекман І. С., Горчакова Н. О., Туманов В. А. та ін.]. – К. : Вища школа, 2001. – 598 с.
 14. Drilla C. G. Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats / Drilla C. G., Matsubara L, Weber K. T. // Hypertension. – 1996. – V. 28. – P. 269 – 275.
 15. Spontaneous stroke in a genetic model of hypertension in mice, Shinichiro Iida, Gary L. B., Julie L. L. [et al.] // Stroke. – 2005. – V. 36, № 6. – P. 1253 – 1265.
 16. Terry B. J. K. Sleep-related Changes in Cardiovascular neural regulation in spontaneously hypertensive rats / Terry B. J. K., Cheryl C. H. Y. // Circulation. – 2005. – V. 112, № 6. – P. 849 – 854
 17. Dissociation of hypertension and fixed interval responding in two separate strains of genetically hypertensive rats / Wickens J. R., Macfarlane., Booker C. [et al.] // Behavioral Brain Research. – 2004. – V. 152, № 2. – P. 393 – 401.

Р. С. Довгань

Изменения артериального давления при применении индапамида у крыс со спонтанной артериальной гипертензией

В статье представлены результаты экспериментальных исследований антигипертензивной эффективности индапамида у крыс со спонтанной артериальной гипертензией в условиях 30-дневного применения в дозе 1 мг/кг.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, индапамид, щуры со спонтанной артериальной гипертензией

R. S. Dovgan

Changes in blood pressure under administration of indapamide to rats with spontaneous arterial hypertension

The paper presents results of experimental studies as to the antihypertensive efficacy of indapamide in rats with spontaneous hypertension under its 30-days administration (1 mg/kg).

Key words: spontaneous hypertension, indapamide, rats with spontaneous hypertension

Надійшла: 07.02.2012 р.

Контактна особа: Довгань Роман Степанович, канд. мед. наук, асистент, кафедра фармакології та клінічної фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, просп. Перемоги, 34, м. Київ. Тел.: (67) 743 88 99.

За сторінками журналу «WHO Pharmaceuticals Newsletter»

(№ 2, 2012)

Препарати, що містять Аліскірен

Нові протипоказання та попередження для препаратів, що містять аліскірен

Європа. Європейська медична агенція (EMA) завершила перегляд препаратів, що містять аліскірен, та надала рекомендації щодо протипоказань до їхнього застосування в пацієнтів з діабетом або нирковою недостатністю середнього або важкого ступеня, що отримують інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА). Агенція рекомендувала також внести попередження для інших пацієнтів про те, що вживання аліскірену в комбінації з інгібіторами АПФ або БРА не рекомендується в зв'язку з імовірністю небезпечних наслідків. EMA рекомендувала лікарям призупинити призначення препаратів, що містять аліскірен, хворим на діабет I чи II типів або ниркову недостатність середнього чи важкого ступеня, які також приймають інгібітори АПФ або БРА, та, за необхідності, визначитись під час лікування з альтернативною схемою антигіпертензивної терапії, а для інших пацієнтів, що отримують тривале лікування препаратами, що містять аліскірен у комбінації з інгібіторами АПФ та БРА, провести аналіз терапії задля збереження балансу користь/ризик. EMA також радить пацієнтам обов'язково обговорювати своє лікування під час планового візиту до лікаря. Вони не повинні завчасно припиняти лікування без консультації з лікарем, тому що припинення прийому антигіпертензивних засобів без медичного нагляду може підвищити ризик ускладнень. Пацієнти, що беруть участь у клінічних випробуваннях аліскірену, повинні підтримувати контакт з базою клінічного дослідження щодо керування їх лікуванням. (Дивіться WHO Pharmaceuticals Newsletter No.1, 2012 for contra-indication in patients with diabetes taking an ACE inhibitor or an ARB in Canada).

Reference: Press release, EMA, 16 February 2012 (www.ema.europa.eu).

Атомоксетин

Ризик підвищення кров'яного тиску та/або частоти серцевих скорочень

Австралія. Австралійська адміністрація з лікарських засобів звернулася з повідомленням до медичних працівників з важливою інформацією щодо питань безпеки, яка стосується ризику клінічно значущого підвищення кров'яного тиску та/або частоти серцевих скорочень під час вживання атомоксетину (Strattera®). Медичних фахівців поінформовано, що атомоксетин протипоказаний пацієнтам із симптоматичними серцево-судинними захворюваннями, гіпертензією середнього або важкого ступенів, а також з важкими розладами серцево-судинної системи, чий стан може погіршитись у разі клінічно значущого підвищення артеріального тиску, або частоти серцевих скорочень. Крім того, було попереджено про обережне застосування атомоксетину пацієнтами, у яких існуючий стан здоров'я може погіршитись під час підвищення кров'яного тиску або частоти серцевих скорочень так само, як у пацієнтів з гіпертензією, тахікардією, або серцево-судинними порушеннями та порушеннями мозкового кровообігу. Препарат треба з обережністю застосовувати пацієнтам з уродженим або набутим синдромом подовженого інтервалу QT, або з його наявністю в сімейному анамнезі. До початку лікування атомоксетином пацієнти повинні пройти обстеження серцево-судинної або церебро-васкулярної систем для з'ясування стану за даними анамнезу чи на момент обстеження та протягом лікування знаходитись під контролем лікарів. Частоту серцевих скорочень та рівень кров'яного тиску необхідно вимірювати всім пацієнтам – до початку лікування атомоксетином, після підвищення дози, та, періодично, під час лікування для виявлення клінічно значущого зростання вимірюваних показників, особливо протягом кількох перших місяців терапії.

(WHO Pharmaceuticals Newsletter № 2, 2006 for recommended new warnings in UK, № 6, 2011 for association with increased blood pressure and increased heart rate in Canada and № 1, 2012 for increases in blood pressure and heart rate in the UK).

Reference: Medicines Safety Update V. 3, № 1, February 2012 (www.tga.gov.au).

Боцепревір

Взаємодія лікарських засобів з інгібіторами протеази вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), підсиленими ритонавіром

США (1). Управління з контролю за продуктами та ліками (US FDA) повідомило медичних фахівців та пацієнтів про лікарську взаємодію між інгібітором протеази вірусу гепатиту С (ВГС) боцепревіром (Victrelis®) та деякими інгібіторами протеази вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), що підсилені ритонавіром (атазанавір, лопінавір, дарунавір), які потенційно можуть знизити ефективність цих

препаратів при одночасному застосуванні. US FDA поновить етикетку на препарат боцепревір для внесення інформації щодо взаємодії лікарських засобів. Боцепревір – інгібітор протеази ВГС застосовується з препаратами пегінтерферон альфа та рибавірин для лікування хронічного (тривалого) гепатиту С у дорослих. Інгібітори протеази ВІЛ відносяться до класу протівірусних препаратів, що використовуються для лікування ВІЛ інфекції. Ритонавір є інгібітором протеази ВІЛ, що використовується для «підсилення» інших інгібіторів протеаз ВІЛ, а саме, він збільшує їхні рівні в крові та робить більш ефективними. Вивчення взаємодії лікарських засобів показало, що застосування боцепревіру з ритонавіром (Norvir®) у комбінації з атазанавіром (Reyataz®), або даруновіром (Prezista®), або з Kaletra® (лопінавір/ритонавір) призводить до зниження вмісту в крові препаратів для лікування ВІЛ та боцепревіру в організмі. У своїх рекомендаціях US FDA пропонує, щоб пацієнти не припиняли прийом жодного з лікарських засобів без консультації зі своїм лікарем. Пацієнти повинні звертатись до медичних фахівців у разі виникнення будь-яких питань або сумнівів. Агенція також рекомендувала лікарям-спеціалістам, що почали лікування пацієнтів з ВГС та ВІЛ боцепревіром та антиретровірусну терапію інгібітором протеази, підсиленням ритонавіром, ретельніше стежити за відгуком на лікування ВІЛ, а також на можливість підвищення віремії ВГС та ВІЛ.

Європа (2). Європейська Медична Агенція (EMA) рекомендувала переглянути інструкцію з медичного застосування боцепревіра (Victrelis®) з урахуванням інформації про лікарську взаємодію між цим засобом лікування гепатиту С та інгібіторами протеази ВІЛ (атазанавір, лопінавір, дарунавір), підсиленими ритонавіром.

Комітет EMA із застосування лікарських засобів у людини (CHMP) зробив висновок, що більш низькі рівні препаратів у крові, які спостерігалися під час дослідження лікарської взаємодії, можуть бути свідченням меншої ефективності в разі сумісного застосування в пацієнтів, інфікованих на гепатит С та ВІЛ водночас. Проте комітет визнав, що результати клінічних досліджень, які тривають з групою ко-інфікованих пацієнтів, потребують оцінки клінічного значення даних лікарської взаємодії в цих пацієнтів.

Дослідження щодо ефективності та безпеки боцепревіру під час застосування пацієнтами, ко-інфікованими ВІЛ та вірусом гепатиту С ще тривають. Доки очікуються результати цих досліджень CHMP рекомендував, як запобіжний захід, поновити інформацію щодо препарату для інформування про отримані дані тих, хто прописує ліки, та пацієнтів. У CHMP вважають, що лікарі, які проводять лікування пацієнтів, ко-інфікованих на гепатит С та ВІЛ, мають бути поінформовані про нові результати досліджень щодо лікарської взаємодії. Вони не повинні призначати лікування боцепревіром разом з даруновіром або лопінавіром, посиленими ритонавіром, пацієнтам, ко-інфікованим ВІЛ та вірусом гепатиту С. Можливість призначення боцепревіру разом з атазанавіром, підсиленням ритонавіром, може розглядатись у кожному окремому випадку, якщо це необхідно, у пацієнтів з супресією рівня вірусного навантаження ВІЛ та за відсутності будь-якої підозри на резистентність штаму ВІЛ до курсу лікування. Посилений клінічний та лабораторний моніторинг є виправданим. CHMP рекомендує пацієнтам не припиняти прийом жодного з лікарських засобів без консультації зі своїм медичним фахівцем. Пацієнти повинні звертатись до лікаря в разі виникнення будь-яких питань або сумнівів.

Посилання: (1) FDA Drug Safety Communication, US FDA, 9 February 2012 (www.fda.gov); (2) Press release, EMA, 16 February 2012 (www.ema.europa.eu).

Бортезоміб

Летальні наслідки в разі інтратекального введення

Канада. Компанія Janssen Inc., під час консультації з Міністерством охорони здоров'я Канади (Health Canada), попередила про летальні наслідки, пов'язані з необережністю при інтратекальному введенні бортезомібу (VELCADE®). З часу першого світового ухвалення препарату в травні 2003 року була розповсюджена у світі інформація про три випадки небажаного інтратекального введення препарату з летальними наслідками; це трапилося в Франції та Італії. Кожний випадок відбувався тоді, коли одночасно призначалась протипухлинна хіміотерапія з інтратекальним шляхом введення та внутрішньовенним введенням бортезомібу. У зв'язку з цим було запропоновано:

- затвердити для Бортезомібу тільки внутрішньовенний (ВВ) шлях введення;
- рекомендувати медичному персоналу проводити хіміотерапію, призначену для інтратекального шляху введення, у час, відмінний від часу застосування іншої хіміотерапії з парентеральним шляхом введення. Обов'язково використовувати різні роз'єми для введення медичних препаратів інтратекальним та внутрішньовенним шляхами;
- медичному персоналу рекомендується використовувати шприци з чітким маркуванням, де вказано назву препарату та шлях введення, а також забезпечувати наявність затверджених інструкцій на робочому місці щодо здійснення подвійного контролю маркування шприца до введення препарату;
- проводити тренінг та інформування медичного персоналу, задіяного до ризикованої процедури введення та/або проведення протипухлинної хіміотерапії з інтратекальним шляхом введення бортезомібу, та використовувати вищезазначені заходи щодо мінімізації ризику.

Посилання: Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 31 January 2012 (www.hc-sc.gc.ca).

Циталопраму гідробромід

Зв'язок залежного від дози подовження інтервалу QT

Канада (1). Канадська компанія Lundbeck Canada у співпраці з Міністерством охорони здоров'я Канади (Health Canada), поінформували про те, що циталопраму гідробромід (Celexa®) уже не можливо буде застосовувати в дозах, вищих ніж 40 мг на одну добу через отримані результати досліджень, в яких виявлено здатність до залежного від дози подовження інтервалу QT. 20 мг на добу є максимальною дозою, яку можна рекомендувати пацієнтам з печінковою недостатністю, пацієнтам у віці 65 років або старше, пацієнтам, що мають повільний метаболізм ізоензиму CYP2C19, або пацієнтам, яким призначено застосування циметидину або інших інгібіторів CYP2C19. Циталопраму гідробромід протипоказаний пацієнтам з уродженим синдромом довгого інтервалу QT або в разі відомого подовження інтервалу QT. ЕКГ моніторинг рекомендовано пацієнтам з факторами ризику виникнення піруетної тахікардії (Torsade de Pointes), з серцевою недостатністю застійного типу, нещодавнім інфарктом міокарда, миготливою брадіаритмією або пацієнтам, яким призначено супровідну терапію препаратами, що подовжують інтервал QT, так само, як пацієнтам зі зміненим метаболізмом циталопраму (наприклад, при печінковій недостатності). Особливо наражаються на ризик подовження інтервалу QT пацієнти з серцево-судинною патологією та зі схильністю до низького рівня калію та магнію в крові. До застосування циталопраму гідроброміду потрібно проводити корекцію гіпокаліємії та гіпомagneмії. Пацієнтам необхідно рекомендувати негайне звернення до лікаря, якщо вони відчували симптоми порушення частоти серцевих скорочень та серцевого ритму під час застосування циталопраму гідроброміду. До таких ознак відноситься запаморочення, серцебиття, непритомність або судоми. Пацієнти повинні бути попереджені щодо неможливості припиняти застосування циталопраму гідроброміду або вносити зміни в дозування без попередньої консультації зі своїм фахівцем. Симптоми відміни, такі як запаморочення, відчуття хвилювання й тривог, труднощі в концентрації уваги, незвичайні сновидіння, нудота або блювота можуть виникати в разі різкого переривання курсу лікування селективними інгібіторами зворотного захвату серотоніну (C133C). У випадку припинення вживання або зниження дози циталопраму гідроброміду медичний персонал повинен спостерігати за станом пацієнтів на випадок повторної появи або загострення симптомів депресії. Виробник препарату тісно співпрацює з Міністерством охорони здоров'я Канади щодо визначення потреби внесення додаткової інформації стосовно подовження інтервалу QT на додаток до існуючої в інструкції для есциталопраму оксалату (Cipralex®), що має структурний зв'язок з циталопрамом гідробромідом.

Австралія (2). Агенція з контролю за лікарськими засобами та виробами медичного призначення (TGA) повідомила про те, що під час вивчення впливу препарату на провідність серця виявлено дозо-залежне подовження інтервалу QT та, поряд з іншими важливими змінами до дозувань рекомендувала добовий максимум дози циталопраму, знизивши його до 40 мг. Ураховуючи означені результати досліджень були проведені наступні зміни до рекомендованих доз:

- рекомендована максимальна добова доза циталопраму становить 40 мг;
- для пацієнтів, віком понад 65 років, тим, хто страждає на печінкову дисфункцію, тим, хто застосовує такі лікарські засоби, як циметидин або омепразол які, як відомо, інгібують метаболізм циталопраму, або у відомих повільних метаболізаторів ізоферменту за системою цитохромів CYP2C19 максимальна рекомендована добова доза становить 20 мг;
- рекомендована початкова доза для людей похилого віку становить 10 мг на добу.

Крім того, циталопрам протипоказано вживати пацієнтам з вродженим синдромом довгого інтервалу QT. Циталопрам необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком розвитку подовження інтервалу QT, включаючи тих, хто має застійну форму серцевої недостатності, миготливу брадіаритмію, схильність до гіпокаліємії або гіпомagneмії та вживають супровідні медичні препарати, що подовжують інтервал QT. Для пацієнтів, що застосовують циталопрам є нові рекомендації з моніторингу:

- стан гіпокаліємії та гіпомagneмії необхідно скоригувати до початку лікування та періодично перевіряти рівень вмісту калію та магнію в крові;
- частіше проводити ЕКГ-моніторинг пацієнтам, що мають підвищений ризик до подовження інтервалу QT.

Фахівцям також нагадано, що різке припинення вживання циталопраму може викликати появу симптомів відміни. У разі припинення застосування циталопраму чи зменшення дози слід уважно спостерігати за можливістю повторної появи або загострення симптомів депресії в пацієнта. Подібне дослідження есциталопраму показало значне обмеження дозо-залежного подовження інтервалу QT. Ніяких змін до рекомендацій стосовно доз есциталопраму не було зроблено.

(WHO Pharmaceuticals Newsletters No. 5, 2011 for abnormal heart rhythms associated with high doses in the USA and No. 1, 2012 for QT interval prolongation in the UK).

Посилання: (1) *Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 30 January 2012 (www.hc-sc.gc.ca)*. (2) *Medicines Safety Update Vol 3, No. 1, February 2012 (www.tga.gov.au)*.

Домперидон

Зв'язок використання з ризиком розвитку серйозних шлунковий аритмій та раптовою серцевою смертю

Канада. Виробники домперидону у співпраці з Міністерством охорони здоров'я Канади (Health Canada) поінформували фахівців про те, що вживання домперидону треба починати з мінімально ефективною для дорослих дози, включаючи пацієнтів з хворобою Паркінсона. Останні епідеміологічні дослідження показали наявність зв'язку застосування домперидону зі зростаючим ризиком серйозних шлункових аритмій або раптовою серцевою смертю, особливо в пацієнтів, що за добу приймають більше 30 мг та в пацієнтів віком понад 60 років. Слід дотримуватись обережності при застосуванні домперидону разом з препаратами, що подовжують інтервал QT, пацієнтам що вже мають існуюче подовження інтервалу серцевої провідності, особливо коригованого інтервалу – QTc, та пацієнтами, що мають значущі електролітні порушення або серцеві захворювання в анамнезі, такі як серцева недостатність застійного типу. Домперидон слід застосовувати, починаючи з мінімально ефективною дози, яку можливо скорегувати при обережному збільшенні для досягнення, як це необхідно, бажаного ефекту. Крім того, очікувана користь від підвищення дози повинна переважити потенційні ризики. Одночасне призначення домперидону з кетоконазолом протипоказано. Слід проявляти обережність під час застосування домперидону з іншими інгібіторами CYP3A4, що може підвищити рівень домперидону в плазмі. Пацієнтам рекомендується призупинити застосування домперидону та негайно звернутися за медичною допомогою до лікаря, якщо вони відчують ознаки чи симптоми патологічної частоти серцевих скорочень або ритму під час приймання домперидону. До них відносяться запаморочення, серцебиття, непритомність або судоми.

Виробники всіх препаратів, що містять домперидон, співпрацюють з Міністерством охорони здоров'я Канади для введення нових дозувань препарату та рекомендацій щодо використання в усі розділи офіційної монографії на лікарський засіб (Canadian Product Monographs), так само, як і інформацію щодо ризиків шлункових аритмій та раптової серцевої смерті.

(WHO Pharmaceuticals Newsletters No. 2, 2007 for heart rate and rhythm disorders in Canada).

Посилання: *Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 7 March 2012 (www.hc-sc.gc.ca).*

Фторхінолон

Зв'язок використання з погіршенням перебігу міастенії в пацієнтів, хворих на тяжку псевдопаралітичну міастенію (myasthenia gravis)

Канада. Виробники інноваційних лікарських засобів у групі фторхінолонів (Bayer Inc. та Janssen Inc.) після консультації з Міністерством охорони здоров'я Канади (Health Canada) поінформували про важливі коректування інформації щодо маркування антибіотиків з групи фторхінолонів (AVELOX®, CIPRO®, CIPRO® XL, та LEVAQUIN®), яка відображає можливість загострення симптомів myasthenia gravis. Фторхінолони мають властивість блокувати нервово-м'язову провідність, посилюючи прояви м'язової слабкості в пацієнтів, хворих на myasthenia gravis. Посилення симптомів міастенії у хворих на myasthenia gravis може призвести до потреби в допоміжній штучній вентиляції легень для деяких пацієнтів. Пацієнтам, з відомими в минулому випадками myasthenia gravis, рекомендовано уникати вживання антибіотиків з групи фторхінолонів. Базуючись на аналізі постмаркетингових звітів, встановлено зв'язок між загостренням перебігу тяжкої міастенії та вживанням фторхінолону. Випадки важких побічних ефектів, у тому числі випадки з летальним кінцем, та потреба в допоміжній штучній вентиляції легень були пов'язані з застосування фторхінолону пацієнтами з myasthenia gravis. Інформацію щодо загострення симптомів myasthenia gravis вже було введено до ранньої версії офіційних монографій (до Product Monographs) на ці препарати. З метою посилення цих застережень до Product Monographs у розділ про попередження та заходи безпеки (Warnings and Precautions section) було внесено зміни, що стосуються інноваційних антибіотиків серед фторхінолонів щодо їхньої можливості загострювати прояви м'язової слабкості у хворих на myasthenia gravis.

(WHO Pharmaceuticals Newsletters No. 6, 2011 for risk of worsening of symptoms of myasthenia gravis in Canada).

Посилання: *Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 9 March 2012 (www.hc-sc.gc.ca).*

Пневмовакс® 23

(полівалентна пневмококова вакцина). Оновлені рекомендації стосовно ревакцинації

Австралія. Агенція з контролю за лікарськими засобами та виробами медичного призначення Австралії (TGA) рекомендувала медичним фахівцям не робити ревакцинацію Пневмовакс® 23 в плановому порядку особам з нормальним імунітетом. Треба обґрунтовувати ревакцинацію пацієнтам, що мають високий ризик захворюти на тяжку пневмококову хворобу, за умов, що

принаймні п'ять років минуло з попередньої вакцинації Пневмовакс® 23. В очікуванні результатів перевірки факту очевидного зростання інтенсивності реакцій у місці ін'єкції після введення другої дози TGA у квітні 2011 року рекомендувала медичним фахівцям не призначати другу або наступну дозу вакцини Пневмовакс® 23. Цю перевірку було завершено й TGA рекомендувала фахівцям не робити планову ревакцинацію особам з нормальним імунітетом. Ревакцинація пацієнтів, що мають високий ризик захворіти на тяжку пневмокову хворобу, повинна проводитись відповідно до офіційної інформації на продукт (Product Information). Пневмовакс® 23 використовується з метою запобігання хворобам, небезпечним для життя, що викликані пневмоковими бактеріями. Під час перевірки TGA звернула увагу на те, що побічні реакції, що спостерігались, не суперечили певному високому рівню місцевих реакцій, які частіше траплялись після введення повторної дози Пневмовакс® 23. За результатами перевірки було надано висновок, що ускладнення спостерігались не внаслідок проблем з виробництвом вакцини або її зберігання. Ці поради відрізняються від тих, що зазначені в діючому Австралійському Довіднику з Імунізації (Australian Immunisation Handbook), в якому є рекомендація планової ревакцинації через п'ять років після першого введення. Технічна консультативна група з питань імунізації Австралії переглянула позицію Пневмовакс® 23 у Національній Програмі з Імунізації, та її оновлені рекомендації були надруковані в www.immunise.health.gov.au. Слід підкреслити що це повідомлення не стосується комбінованих пневмокових вакцин Prevenar®, Prevenar® 13 та Synflorix®.

Посилання: Medicines Safety Update Vol. 3, No. 1, February 2012 (www.tga.gov.au).

Статини

Внесення змін до інструкції для класу препаратів

США. Управління з контролю за продуктами та ліками США (US FDA) затвердило важливі зміни в інструкції статинів стосовно безпеки. Зміни включають видалення з інструкції інформації щодо поточного моніторингу активності печінкових ферментів. До інструкцій на статини була додана інформація стосовно можливості виникнення, загалом, несерйозних та зворотних когнітивних розладів та звіти стосовно збільшення концентрації в крові глюкози та глікозильованого гемоглобіну (Hb A1c). Інструкцію ловастатину доповнено новими протипоказаннями та обмеженнями доз у разі вживання з іншими препаратами, що підвищують ризик пошкодження м'язових волокон. US FDA рекомендувало фахівцям проводити дослідження активності печінкових ферментів у пацієнтів до початку терапії статинами та, у подальшому, відповідно до клінічних показників. Якщо тяжкі ураження печінки з клінічними проявами та/або гіпербілірубінемією чи жовтяницею стануться під час лікування, потрібно буде припинити терапію. Якщо альтернативна етіологія не буде знайдена, не слід поновлювати застосування статинів. Фахівці повинні слідувати рекомендаціям, наданим в інструкції на ловастатин стосовно препаратів, що можуть збільшити ризик міопатії/рабдоміолізу при одночасному застосуванні з ловастатином.

Посилання: FDA Drug Safety Communication, US FDA, 28 February 2012 (www.fda.gov).

Матеріали підготували: Єфімцева Т. К., Таніна С. С.

CONTENT

REVIEWS

<i>Mamchur V. Y., Markhon N. A.</i> Pharmacological characteristic of resveratrol	3
<i>Omeljayanenko Z. P., Iadlovskiy O. E., Bershova T. A., Khomenko V. S.</i> Development of acute pain syndrome into chronic pain	10

IN SCIENTIFIC LABORATORIES

<i>Dobrelia N. V., Khromov A. S., Solovyov A. I.</i> Features of antihypertensive action for phosphatidylcholine liposomes in arterial hypertension of various origins	16
<i>Korovenkova O. N., Kosuba R. B.</i> Effects of course application of thiocetam on the renal excretory function under spontaneous diuresis	22
<i>Movchan E. D.</i> Pharmacokinetics parameters of anticonvulsants on tolerant animals to their anticonvulsant effects	27
<i>Mokhort N. A., Serebinskaya N. N., Kyrychok L. M., Prytula T. P., Myslyvets S. A., Pavlyuk G. V., Gerashchenko I. V.</i> Changes of the integral parameters of the white rat's life activity under experimental rheumatoid arthritis and mono- or complex applications of non-steroid antiinflammatory drugs and the calcium antagonist	32
<i>Sachok V. V., Arshinnikova L. L.</i> The effects of calcium channel blockers amlodipine and dimeodipine on the state of energy metabolism in the rat's heart under experimental adrenaline myocardiodystrophy	40
<i>Tsubanova N. A.</i> The influence of spirocyclic oxindolic derivative on indicators of the energy exchange and histostructure of myocardium in the conditions of izadrin pathology.....	44
<i>Chernoivan N. G., Lysenko D. A., Chereshnyuk I. L., Buhtiarova T. A., Stepanyuk G. I.</i> Effects of celecoxib and its combination with vinboron and quercetin on the nuclear DNA content in the myocardial cells of rats	49
<i>Yakovleva L. V., Deviatkin A. Ye., Sakharova T. S.</i> Experimental evaluation of the safety profile of original combined gel «Algosan»	54
<i>Yakovleva L. V., Chorna N. S., Deyneko T. I., Babenko D. M.</i> Correction of disturbances of rat's hemostatic system under experimental diabetes and renal injury by thick extract of leaves of Silver birch	61

CLINICAL PHARMACOLOGY

<i>Zozulya V. V., Chekman I. S.</i> Metabolic therapy in geriatric cardiology (pharmaco-epidemiological investigation)	67
<i>Ogol A., Parkhomenko O., Viktorov O. P.</i> Tolerability of β -adrenoblocker's therapy (questionnaire analyses patients)	72

RESEASCHES OF YOUNG SCIENTISTS

<i>Dovgan R. S.</i> Changes in blood pressure under administration of indapamide to rats with spontaneous arterial hypertension.....	80
--	----

INFORMATION FOR DRUG'S SAFE USE	83
--	-----------