

Висновки. На підставі проведених спостережень відзначено, що після застосування біологічних препаратів практично у всіх хворих досягнуто припинення прогресування суглобової деструкції, зниження вираженості больового синдрому і запального процесу, збільшення обсягу рухів в суглобах.

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

К.О. Заїчко

Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова

Ревматоїдний артрит (РА) — багатофакторне захворювання із прогресивним перебігом, яке спричиняє інвалідизацію майже 50% пацієнтів упродовж перших 5 років захворювання. У 0,4% населення України діагностовано РА. Патоморфологічною основою РА є синовіт, асоційований з ангіогенезом, формуванням панусу, деструкцією хряща та кісток. Провідну роль в регуляції ангіогенезу відіграє васкулоендотеліальний фактор росту та низка проангіогенних стимуляторів, дія яких реалізується через ендотеліальну NO-синтазу (NOS3). Зниження експресії NOS3 розглядають як чинник ендотеліальної дисфункції та патологічного ангіогенезу, однак клініко-патогенетичне значення цього ферменту у хворих на РА не встановлено.

Мета: оцінити зв'язок рівнів NOS3 у сироватці крові з клініко-лабораторними маркерами активності запального процесу у хворих на РА.

Методи дослідження. Обстежено 148 хворих на РА (100% жінки) віком $47,0 \pm 8,54$ року, тривалість захворювання — $6,5 \pm 6,48$ року, активність за DAS28-ШОЕ — $5,61 \pm 1,14$. Діагноз РА встановлювали за критеріями ACR/EULAR 2010. Групу порівняння становили 28 жінок, репрезентативних за віком, з відсутністю скарг з боку внутрішніх органів, об'єктивних ознак РА, патологічних змін при фізикальному обстеженні. Від кожної пацієнтки отримана письмова згода на участь у дослідженні. Вміст NOS3 у сироватці крові визначали методом ELISA за набором «Nitric Oxide Synthase 3» (США) згідно з інструкцією виробника. Усі хворі отримували терапію, яка включала метотрексат, глюкокортикоїди (≤ 10 мг/добу за преднізолоном), нестероїдні протизапальні препарати. Статистичну обробку результатів проводили у пакеті прикладних програм SPSS22.

Результати. Встановлено, що вміст NOS3 у сироватці крові у практично здорових осіб становив 731 (95% СІ 489–1303) пг/мл, а у хворих на РА був достовірно нижчим на 44% ($p < 0,01$). Аналіз показників активності захворювання у хворих на РА залежно від рівня NOS3 у крові виявив достовірні відмінності. Так, кількість болісних та набряклих суглобів, ШОЕ, рівень С-реактивного протеїну були достовірно вищими (на 30–50%) у осіб з низькими (< 400 пг/мл) рівнями NOS3 в сироватці крові, ніж у осіб з рівнем показника > 400 пг/мл ($p < 0,01$). Частка осіб з низьким рівнем NOS3 серед серопозитивних хворих (за РФ та А-ССР) була вдвічі більшою, ніж серед серонегативних пацієнтів ($p < 0,05$). Серед осіб з низьким рівнем NOS3 (< 400 пг/мл) частіше виявляли пацієнтів з DAS28 $> 5,1$ та HAQ $> 2,0$.

Висновки. 1. У хворих на РА реєструється зниження вмісту NOS3 в сироватці крові порівняно із практично здоровими особами. 2. Висока активність захворювання є імовірним чинником зниження експресії NOS3

у хворих на РА. 3. Вивчення патогенетичної ролі NOS3 при РА — потенційно перспективний напрямок подальших досліджень.

СТАН ВЕРХНЬОГО ВІДДІЛУ ТРАВНОГО КАНАЛУ ПРИ ПРИЙОМІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ З РІЗНОЮ СЕЛЕКТИВНІСТЮ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ В ПОЄДНАННІ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ

М.Ю. Зак¹, Л.М. Пасієшвілі², Н.М. Гречаник³

¹Чорноморський національний університет
ім. Петра Могили, Миколаїв

²Харківський національний медичний університет

³Дніпропетровська обласна клінічна лікарня
ім. І.І. Мечникова, Дніпро

Остеоартроз (ОА) та хронічний гастрит (ХГ) — одні з найпоширеніших соматичних захворювань, які мають хронічно рецидивний перебіг та нерідко потребують тривалого лікування. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) відносяться до першої лінії лікування при ОА. Сьогодні доведено, що циклооксигеназа (ЦОГ)-2-селективні НПЗП (с-НПЗП) мелоксикам та німесулід виявляють високий профіль гастроудоденальної безпеки. Проте у пацієнтів з ХГ, які отримують НПЗП з приводу ОА, проблема безпеки ЦОГ-2-селективних та неселективних препаратів залишається відкритою.

Мета: визначити особливості макроскопічних змін слизової оболонки (СО) езофагогастроудоденальної зони під час прийому ЦОГ-2-селективних та -неселективних НПЗП з приводу ОА у хворих на ХГ.

Методи дослідження. Обстежено 1262 хворих на ХГ у поєднанні з ОА. Усі зазначені пацієнти в режимі «на вимогу» приймали НПЗП з різною селективністю у зв'язку з болем, набряком та скутістю у суглобах: диклофенак натрію отримували 372 (29,5%), німесулід — 420 (33,3%), мелоксикам — 470 (37,2%). Тривалість прийому НПЗП становила від 3 до 10 днів. Підставою для включення до дослідження зазначених хворих були показання для проведення верхньої ендоскопії з біопсією: наявність диспептичних скарг, болючість при пальпації живота, схуднення, онкопошук, наявність в анамнезі пептичної виразки, ХГ, а також дані про рак шлунка у найближчих родичів.

Результати. При обстеженні стравоходу у 260 (20,8%) хворих виявлено недостатність замикальної функції нижньоостраховідного сфінктера. Розвиток ерозивних уражень стравоходу зафіксований у 20 (5,4%), 23 (4,9%) та у 21 (4,5%) пацієнтів при прийомі диклофенку, німесуліду та мелоксикаму відповідно ($p > 0,05$).

При аналізі ендоскопічної картини СО шлунку гіперемія виявлена у кожного другого хворого. Суттєвих відмінностей у частоті виявлення гіперемії як основного маркера запалення залежно від селективності НПЗП не виявлено. Еритему СО дванадцятипалої кишки, яка вважається маркером дуоденіту, у хворих які отримували диклофенак, відзначали у 1,21 рази ($p > 0,05$) частіше, ніж у тих, які приймали мелоксикам або німесулід.

При аналізі частоти розвитку ерозивної гастропатії залежно від селективності НПЗП були встановлені такі особливості. При прийомі диклофенаку ерозії виявляли у 40 (10,8%), а при застосуванні мелоксикаму чи німесуліду — у 50 (10,6%) та у 46 (11,0%) пацієнтів ($p > 0,05$). Локалізація ерозій залежала від морфологічної форми ХГ: при неатрофічному гастриті ураження переважали

в антральному відділі шлунка, при атрофічному гастриті спостерігали одночасне ураження антрального відділу і тіла шлунка. Множинні ерозії були зафіксовані у 8 (2,4%), 9 (2,1%) та у 7 (1,9%) хворих, які отримували диклофенак, німесулід та мелоксикам відповідно ($p > 0,05$). Частота виникнення поодиноких ерозій також не залежала від селективності НПЗП.

Висновок. Селективність НПЗП вірогідно не впливає на частоту і характер уражень СО верхнього відділу травного каналу у хворих на ОА в поєднанні з ХГ.

ДО ПИТАННЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ЗАСТОСУВАННЯ НПЗП У РЕВМАТОЛОГІЇ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

**І.А. Зупанець¹, Н.П. Безугла¹, О.Г. Оксамитна²,
Н.Б. Задирако²**

¹Національний фармацевтичний університет, Харків

²ПАТ «Фармак», Київ

За останні десятиріччя в ревматології з'явилися нові підходи до лікування багатьох захворювань, нові фармакологічні групи лікарських засобів (ЛЗ) для патогенетичної терапії (в тому числі імунобіологічні), але нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) досі залишаються препаратами першого ряду та є найбільш затребуваними у хворих ревматологічного профілю, оскільки мають досить швидкий знеболювальний ефект.

Селективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ)-2 (у тому числі мелоксикам) більш безпечні щодо шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та є фармакологічною групою вибору у пацієнтів із високим ризиком щодо розвитку НПЗП-гастропатії (похилий вік, наявність в анамнезі захворювань ШКТ, одночасне застосування глюкокортикоїдів тощо).

Одним із підходів до оптимізації застосування НПЗП є отримання економічної вигоди. Зазвичай лікування оригінальними (брендними) ЛЗ є більш вартісне, ніж лікування генеричними ЛЗ. Проте це твердження є незаперечним лише за умови однакової ефективності та переносимості оригінатора та генерика. Довести це можна тільки шляхом дослідження біоеквівалентності, тобто не лише фармацевтичною, а й фармакокінетичною еквівалентністю. В сучасних умовах бракує коштів для забезпечення належної медичної допомоги населенню. Тому уряди багатьох країн світу (навіть економічно розвинених) заохочують застосування більш дешевих ЛЗ, але обов'язковою умовою є їх належна ефективність і переносимість.

Одним з найбільших фармацевтичних виробників України (ПАТ «Фармак») був розроблений генеричний ЛЗ Ревмоксикам®, таблетки по 15 мг. Доведення належної якості генерика оригінатору (порівнянної ефективності та переносимості) було запроваджено шляхом проведення відповідного клінічного дослідження з вивчення біоеквівалентності.

Мета: оцінка біоеквівалентності лікарських препаратів, що містять мелоксикам — Ревмоксикам® (Р), таблетки по 15 мг (ПАТ «Фармак», Україна), та Моваліс® (М), таблетки по 15 мг («Boehringer Ingelheim Ellas A.E.», Греція, Німеччина), шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності при разовому прийомі натще здоровими добровольцями.

Методи дослідження. Дизайн дослідження — відкрите порівняльне рандомізоване (1:1) перехресне із двома періодами та двома послідовностями. У дослідженні було рандомізовано 24 здорових добровольця обох статей віком 18–45 років.

Клінічний етап дослідження був проведений в Клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету (Харків), біоаналітичний етап та статистична обробка отриманих результатів — у Pharmaceutical Research Institute (Варшава, Польща).

Аналіз результатів дослідження дозволяє зробити такі висновки:

1) переносимість одноразової дози Р та М в умовах прийому натще була порівнянна;

2) межі 90% довірчих інтервалів для відношення середніх значень основних параметрів C_{max} та AUC_{0-1} для тестового та референтного препаратів становили відповідно 110,40–123,01 та 102,06–109,93%. Отримані результати відповідають критерію біоеквівалентності 80,00–125,00% для C_{max} та AUC_{0-1} .

Таким чином, доведена біоеквівалентність Р щодо М, і це дозволяє вважати ці препарати взаємозамінними.

За результатами проведеного дослідження ЛЗ Р, таблетки по 15 мг, виробництва ПАТ «Фармак», Україна, зареєстрований в Польщі (після проведення відповідного аудиту ЕМА) та знаходиться на фармацевтичному ринку Європейського Союзу.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ КОМБІНАЦІЇ ГЛЮКОЗАМІНУ З ДОКСИЦИКЛІНОМ НА МОРФОСТРУКТУРУ СУГЛОВОВИХ ТКАНИН ЩУРІВ ІЗ КОЛАГЕН- ІНДУКОВАНИМ АРТРИТОМ

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

Національний фармацевтичний університет, Харків

Мета: поглиблене вивчення протизапальних властивостей композиції глюкозаміну гідрохлориду з доксицикліну гідрохлоридом (2:1) та можливостей її застосування у хворих із запально-деструктивними захворюваннями суглобів, такими як ревматоїдний артрит. Проведено дослідження впливу цієї композиції на перебіг колагеніндукованого артриту у щурів.

Методи дослідження. Дослідження проведено на моделі колагеніндукованого артриту у щурів, яку відтворювали шляхом підшкірного введення в основу хвоста емульгованої суміші 0,2% розчину бичагового колагену II типу в 0,1 М розчині оцтової кислоти та повного ад'юванта Фрейнда у співвідношенні 1:1 в дозі 2 мг/кг маси тіла за колагеном. Тварин випадковим чином розподіляли на 6 дослідних груп по 10 тварин у кожній: 1 — інтактний контроль; 2 — контрольна патологія; 3 — тварини, що одержували досліджувану композицію (2:1) у дозі ED_{40} 44,86 мг/кг; 4 — тварини, що одержували доксицикліну гідрохлорид у дозі ED_{40} 15,03 мг/кг; 5 — тварини, що одержували глюкозаміну гідрохлорид в дозі ED_{40} 29,83 мг/кг; 6 — тварини, що одержували диклофенак натрію у дозі 8,0 мг/кг. На 28-й день тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом та проводили забір біоматеріалу для клінічних, біохімічних, імуноферментних досліджень. По завершенні експерименту оцінювали морфоструктуру суглобового хряща щурів за допомогою стандартних методів світлової мікроскопії та проводили напівкількісну оцінку стану основних структур суглоба.

Результати. В інтактних щурів суглобова поверхня кісток гомілковостопного суглоба покрита гіаліновим хрящем, що має виражену зональну будову. Сама кістка має типову для губчастої кістки будову. У суглобовій сумці синовіальні оболонки ареолярного типу виступають у суглобову порожнину у вигляді клиноподібних складок. Синовіоцити групуються близько