

вантажень, покращує обмінні та енергетичні процеси у м'язовій тканині.

Summary

Maslova N.F., Bomko T.V., Muzikant P.M., Dikhtyarev S.I.

Pharmacological effects of new drug Bipolan at the base of Black Sea's mussels extract

Pharmacological effects of new drug Bipolan, granules, at the base of Black Sea's Mussels extract were studied. At the different models of pathologies in rats prominent hepatoprotective and detoxicate effects of drug, antiemetic effect at the administration of cisplatin, and also general health-improving effect were established. The drug contributed to the better tolerance to the actual load, improved metabolic and energy delivery processes in muscular tissue.

УДК 615.212.3/4:616.213:615.276:615.076.9

Звягінцева Т.В., Сирова Г.О., Єрмоленко Т.І.
Харківський національний медичний університет

Експериментальне вивчення специфічної дії Мігрепіну

Досліджено антиексудативну, антиоксидантну, знеболювальну активність нової композиції (похідне 2,4-дихлорбензойної кислоти, кофеїн, карбамазепін, допоміжні речовини) на щурах (12.5 мг/кг). Встановлено, що досліджена композиція виявляє антиексудативну, антиоксидантну дію значно більшу, ніж диклофенак натрію (8 мг/кг), а також знеболювальну активність як центральної, так і периферичного генезу.

Актуальним питанням сучасної фармакології та фармації є створення і застосування у медичній практиці комбінованих лікарських засобів. Це пов'язано з тим, що композиція кількох інгредієнтів в одному лікарському препараті сприяє розширенню спектра його фармакологічної специфічної дії [1-5]. Але введення до складу лікарського засобу кількох фармакологічно активних інгредієнтів може стати причиною збільшення його токсичності. Попередні дослідження з вивчення гострої [6] та хронічної токсичності [7-9] показали нетоксичність та нешкідливість композиції під умовною назвою «Мігрепін».

Раніше нами також було вивчено специфічну дію Мігрепіну в різних дозах 0.1 мг/кг; 1.0 мг/кг; 5.0 мг/кг; 12.5 мг/кг; 20.0 мг/кг, 0.6 г/кг (1/10 ДЛ₅₀) [10-12] згідно [13]. Мігрепін виявляв високу жарознижувальну активність в умовах «молочної лихоманки» в дозах 5.0 мг/кг, 12.5 мг/кг, 20 мг/кг – на рівні диклофенаку натрію (D-Na) (5 мг/кг) [12]. Мігрепін позитивно впливав на показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантну систему (12.5 мг/кг і 0.6 г/кг) за умов ексудативного запалення, що моделювали субплантарним введенням 2 % розчину формаліну. Мігрепін у дозі 12.5 мг/кг ефективно пригнічував процеси ПОЛ, виявляв антиоксидантну дію, яка перевищує як Мігрепін у дозі 0.6 г/кг, так і D-Na у дозі 8 мг/кг [11]. Таким чином, встановлено оптимальну дозу Мігрепіну відносно

Маслова Наталья Федоровна. Зав. лабораторії ей биохимической фармакологии ГП ГНЦАС. Ученый секретар ГП ГНЦАС. Д.б.н. Профессор.

Бомко Татьяна Васильевна. Ст. науч. сотр. лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦАС. К.б.н.

Музыкант Петр Матвеевич. Директор ООО НИЛ «Гален ЛТД».

Дихтярев Сергей Иванович (р. 1951). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1973). Д.фарм.н. (1992). Профессор. Зав. лабораторией химии и технологии биополимеров ГП ГНЦАС.

жарознижувальної та антиоксидантної дії, що становить 12.5 мг/кг (для щурів).

Метою даної роботи було вивчення в експерименті антиексудативної та знеболювальної дії таблеткової маси «Мігрепін» (композиція, що містить карбамазепін, кофеїн, калієву сіль 2.4-дихлорбензойної кислоти, допоміжні речовини) у дозі 12.5 мг/кг.

Матеріали та методи

Досліди виконано на 4 групах білих статево-зрілих щурів лінії WAG обох статей (24 тварини) масою (200-220) г, по 6 тварин у групі. Антиексудативну активність вивчено на моделі «формалінового» набряку, що моделювали субплантарним введенням у задню лапу тварини 0.1 мл 2 % розчину формаліну.

Контрольні тварини (I гр.) одержували 3 % розчин крохмалю (2 мл на 200 г маси щура). Тварини групи без лікування (II гр.) одержували 3 % розчин крохмалю на фоні ексудативного запалення. Препаратом порівняння був D-Na у дозі 8 мг/кг (III гр.). Мігрепін вводили у дозі 12.5 мг/кг (IV гр.). D-Na (III гр.) і Мігрепін (IV гр.) вводили у вигляді 0.1 % завису на 3 % розчині крохмалю за 1 год до експериментального запалення. В аналогічних умовах вводили 3 % розчин крохмалю (II гр.). Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму стопи. Антиексудативну активність визначали за здатністю зменшувати набряки у дослідних тварин.

Для біохімічного підтвердження одержаних даних було вивчено вплив Мігрепіну на процеси ПОЛ і антиоксидантний захист організму на тлі ексудативного запалення у щурів за зміною у сироватці крові кількості дієвих кон'югатів (ДК) і ТБК-реактивів, а також активності супероксиддисмутази (СОД) і каталази (Кат), що відображають стан ферментативної ланки антиоксидантного захисту. Експеримент було проведено на 24 білих статевозрілих щурах лінії WAG обох статей масою (200-220) г. Розподіл тварин за групами аналогічний тому, що і у попередньому дослідженні.

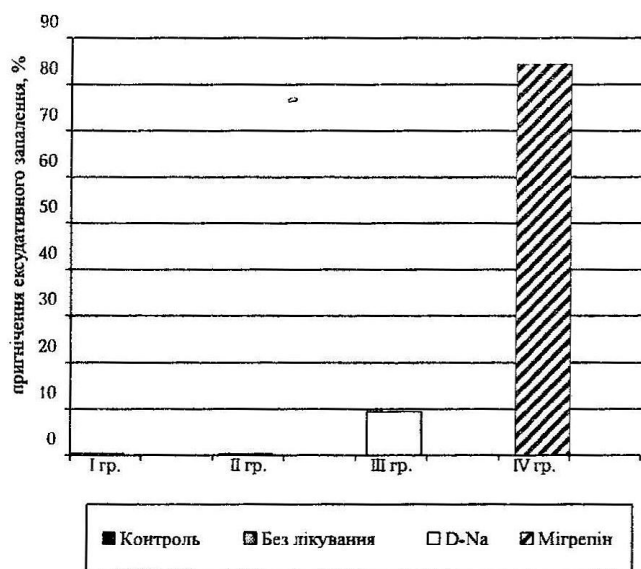
Знеболювальні властивості Мігрепіну було вивчено на 42 щурах лінії WAG за впливом на центральний (24 щура) і периферичний (18 щурів) компоненти больової реакції: сумарційно-пороговий показник (СПП), що відображає сумарційну здатність ЦНС і стан периферичної ланки болю, який вивчали на моделі «оцтових

судом» у щурів. СПП визначали за критерієм безумовно-рефлекторної рухової реакції тварини у відповідь на електроподразнення частотою 2 імпульси на секунду при збільшенні швидкості напруги 1 В на секунду за Сперанським С.В. Із цією метою використовували імпульсний стимулятор. СПП відображає кількість імпульсів, що призводять до відмикування передньої кінцівки щурів при подразненні електричним струмом. СПП визначали на початку досліду (вихідний поріг больової чутливості), потім однократно внутрішньошлунково вводили 3 % розчин крохмалю (I гр), D-Na (5 мг/кг) (II гр), препарат із ГАМК – ергічною активністю діазепам (3 мг/кг) (III гр), Мігрепін (12.5 мг/кг) (IV гр). Через 30 хв, 60 хв, 90 хв реєстрували СПП.

Для вивчення впливу Мігрепіну на периферичний компонент больової реакції судом викликали 0.6 % розчином кислоти оцтової, що вводили внутрішньоочеревинно (1 мл на 100 г маси тварини). Щурів було розподілено на 3 групи, по 6 тварин у кожній. 3 % розчин крохмалю (I гр), D-Na (5 мг/кг) (II гр), Мігрепін (12.5 мг/кг) (III гр) вводили однократно внутрішньошлунково за 1 год до введення альгогену. За тваринами спостерігали протягом 20 хв після введення кислоти оцтової та фіксували кількість судом. Дози D-Na вибрано, виходячи із літературних даних [13].

Усі дослідження виконано згідно існуючих рекомендацій [13]. Щури утримувалися в умовах віварію згідно правил гуманного ставлення до лабораторних тварин. Усі дослідження проводили із дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986) та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2007).

Рисунок 1



Вивчення антиексудативної дії Мігрепіну в експерименті на щурах на моделі «формалінового» набряку

Таблиця

Вивчення центрального механізму знеболювальної дії Мігрепіну

Група	Умови дослідів	СПП, імпл/с			
		вихідний фон	30	60	90
I	контроль	4.8±0.3	5.0±0.3	5.3±0.2	6.0±0.0*****
II	D-Na	4.5±0.2	4.6±0.2	5.0±0.3***	5.2±0.3***
III	діазепам	5.0±0.4	5.7±0.2*****	6.3±0.2*****	6.5±0.2*****
IV	мігрепін	4.8±0.3	5.7±0.2*****	6.3±0.2*****	6.7±0.2*****

Примітки:

відхилення вірогідні відносно:

* — контролю;

** — D-Na;

*** — діазепаму;

**** — вихідного фону.

Рисунок 2

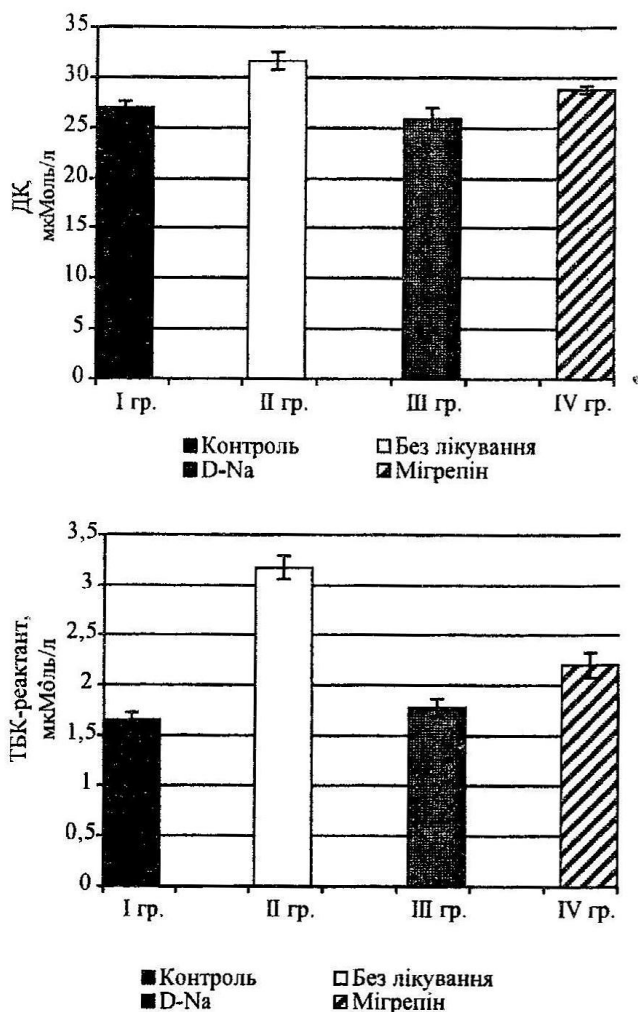
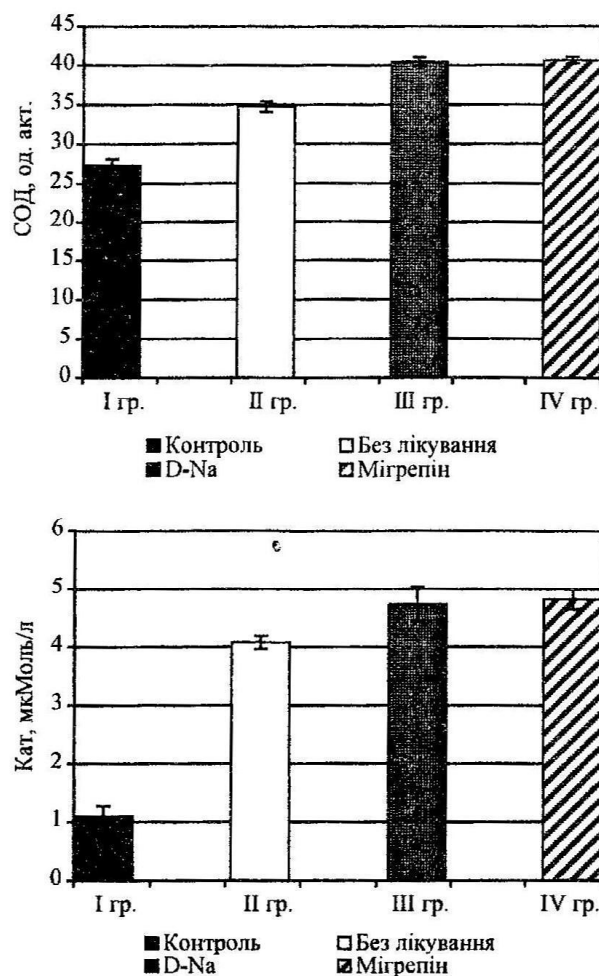


Рисунок 3



Вплив Мігретину на показники антиоксидантної системи у сироватці крові щурів

Вплив Мігретину на стан перекисного окиснення ліпідів у сироватці крові щурів

Статистичну обробку отриманих даних проводили із використанням загальноприйнятих методів [14].

Результати досліджень та їх обговорення

За результатами проведеного дослідження антиексудативної дії встановлено, що об'єм кінцівок щурів через 4 год після субплантарного введення формаліну у групі без лікування збільшується приблизно на 16 % відносно вихідного об'єму. Мігретин виявляє антиексудативну дію. Відсоток пригнічення запалення при застосуванні Мігретину (84.4 %) є значно більшим ніж для препарату порівняння (9.4 %) (Рис. 1).

Одержані дані співпадають із біохімічними дослідженнями вивчення антиоксидантної дії. У групі без лікування спостерігаються статистично значущі зміни показників відносно групи інтактного контролю. Мігретин стабілізує процеси ПОЛ, знижуючи рівень МДА та ДК. D-Na зменшує рівень ТБК-реактанту та ДК, доводячи його до норми (Рис. 2).

Як видно із Рис. 3, ступінь антиоксидантного ефекту Мігретину досить високий і не по-

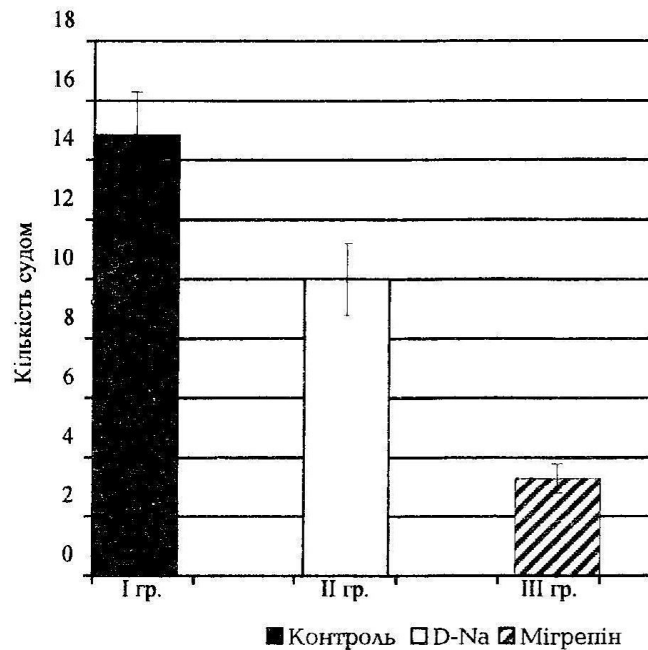
ступається D-Na. Це проявляється у значній активації СОД і Кат у крові, як при порівнянні з інтактним контролем, так і з групою без лікування (Рис. 3).

При дослідженні центральної ланки знеболювальної активності відмічалася статистично значуще зменшення сумарційно здатності ЦНС у щурів при введенні Мігретину. Відмічено статистично значущу різницю із вихідним фоном, контролем, що свідчить про центральний механізм знеболювальної дії препарату. При введенні D-Na не відмічалася статистично значущої різниці між одержаними показниками у порівнянні з вихідним фоном, що не відповідає центральному механізму анальгетичної дії. Наявність статистично значущої різниці між показниками СПП у III, IV групах і відсутність такої у групі D-Na свідчить про наявність центрального механізму дії Мігретину у дослідженій дозі 12.5 мг/кг і відсутність його у D-Na у дозі 5 мг/кг (Таблиця).

При введенні Мігретину у дозі 12.5 мг/кг не відмічалася статистично значущої різниці із показниками III групи (при введенні препарату із ГАМК-ергічною активністю - діазепаму),

що також свідчить про центральний механізм знеболювальної дії Мігрепіну.

Рисунок 4



Вивчення знеболювальної дії периферичного генезу Мігретину

При експериментальному вивченні стану периферичної ланки болю відмічено, що кількість судом при введенні Мігретину і D-Na статистично достовірно менше, ніж у контролі. При введенні Мігретину спостерігається статистично значуще зменшення судом відносно групи порівняння (на 67 %). Одержані дані свідчать про наявність у Мігретину знеболювальної дії периферичного характеру (Рис. 4).

Висновки

1. У дослідах на щурах Мігретин (однократно, внутрішньошлунково, 12.5 мг/кг) ефективно пригнічує процеси ПОЛ, виявляє антиоксидантну, антиексудативну дію.
2. Мігретин (однократно, внутрішньошлунково, 12.5 мг/кг) на щурах виявляє знеболювальну центральну і периферичну дію.
3. Наявність у нового вітчизняного лікарського засобу Мігретин антиексудативної, антиоксидантної, знеболювальної активності свідчить про достатньо широкий спектр його фармакологічної дії та можливість подальших досліджень специфічної активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Комбіновані фітопрепарати — нове перспективне джерело фармакотерапії / Киричок Л.Т., Трутаєв І.В., Федорін Г.Ф.: Матеріали II Національного з'їзду фармакологів України «Фармакологія 2001 — крок у майбутнє». - Дніпропетровськ, 2001. — С. 111.
2. Новая комбинация фармакологически активных веществ на гелевой основе для использования при инструментальных урологических вмешательствах / Ларионов А.П., Бур-

да В.Д., Журавлев В.Н., Пашкевич К.И., Ратнер В.Г.: Материалы III съезда фармакологов России «Фармакология — практическому здравоохранению». - Санкт-Петербург, 2007. — Т. 7. - Ч. 1. — С. 1762.

3. Фармакология церебропротекторов в виде фиксированных комбинаций / Мамчур В.И., Жилюк В.И., Дронов С.Н., Кравченко К.А., Крауз В.А.: Материалы III съезда фармакологов России «Фармакология — практическому здравоохранению». - Санкт-Петербург, 2007. — Т. 7. - Ч. 2. — С. 1847.
4. Комбинированное применение индометацина и тиотриазолина — возможность повышения хондробезопасности НПВС / Подплетняя Е.А., Мазур И.А., Каменская Л.А., Кучеренко Л.И.: Материалы III съезда фармакологов России «Фармакология — практическому здравоохранению». - Санкт-Петербург, 2007. — Т. 7. - Ч. 1. — С. 1900.
5. Протизапальні властивості нового комбінованого препарату для на шкірного застосування — гелю «Диклоцин-КМП» / Чайка Л.О., Тимченко О.В., Андріанова Т.В., Лібіна В.В.: Матеріали II Національного з'їзду фармакологів України «Фармакологія 2001 — крок у майбутнє». - Дніпропетровськ, 2001. — С. 269.
6. Вивчення гострої токсичності комбінації похідного 2,4-дихлорбензойної кислоти, кофеїну та карбамазепіну // Звягінцева Т.В., Сирова Г.О., Киричок Л.Т., Миرونченко С.І., Трутаєв І.В., Горголь Н.І. // Медична хімія. — 2008. — Т. 10, № 1. — С. 59-62.
7. Вивчення хронічної токсичності нової комбінації 2,4-дихлорбензойної кислоти, кофеїну та карбамазепіну / Звягінцева Т.В., Сирова Г.О., Киричок Л.Т., Миرونченко С.І., Трутаєв І.В., Горголь Н.І. // Матеріали I національного конгресу «Человек и лекарство - Украина». - Київ, 2008. — С. 160.
8. Вивчення хронічної токсичності комбінації 2,4-дихлорбензойної кислоти, кофеїну та карбамазепіну // Звягінцева Т.В., Сирова Г.О., Киричок Л.Т., Трутаєв І.В., Миرونченко С.І., Горбач Т.В., Горголь Н.І. // Медична хімія. — 2007. — Т. 7, № 1. — С. 1762.
9. Патоморфологічне підтвердження нешкідливості нової комбінації карбамазепіну, калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти і кофеїну // Звягінцева Т.В., Сирова Г.О., Киричок Л.Т., Миرونченко С.І., Горголь Н.І., Трутаєв І.В. // Медична хімія. — 2008. — Т. 10, № 4. — С. 123-126.
10. Вивчення специфічної активності нової комбінації похідного 2,4-дихлорбензойної кислоти, кофеїну та карбамазепіну в експерименті // Звягінцева Т.В., Киричок Л.Т., Сирова Г.О., Трутаєв І.В., Миرونченко С.І. // Ліки. — 2007. — № 5-6. — С. 102-105.
11. Сирова Г.О. Експериментальне вивчення антиоксидантної дозозалежної ефективності нового комбінованого препарату з групи нестероїдних протизапальних лікарських засобів // Український біофармацевтичний журнал. — 2009. — Т. 1, № 2. — С. 30-33.
12. Сирова Г.О. Вивчення дозозалежних жарознижуючих властивостей нового лікарського засобу // Український біофармацевтичний журнал. — 2009. — Т. 1, № 3. — С. 8-11.
13. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За редакцією О.В. Стефанова. — Київ, 2001. — 527 с.
14. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / Под ред. С. Гланц. — М.: Практика, 1998. — 459 с.

Резюме

Звягінцева Т.В., Сырочая А.О., Ермоленко Т.И.

Експериментальное изучение специфического действия Мигрепина

Исследованы антиэкссудативная, антиоксидантная, обезболивающая активности новой композиции (производное 2,4-дихлорбензойной кислоты, кофеин, карбамазепин, вспомогательные вещества) на крысах (12.5 мг/кг). Установлено, что изученная композиция оказывает анти-

ексудативное, антиоксидантное действие значительно больше, чем диклофенак натрия (8 мг/кг), а также обезболивающее действие как центральное, так и периферического генеза.

Summary

Zvyagintseva T.V., Sytova G.O., Ermolenko T.I.

Experimental study of specific effect of Migrepine

Anti-exudativ, antioxydant, analgesic effects of the new composition of 2,4-dichlorbenzoic acid derivative, caffeine, carbamazepine and exipients on rats by doses 12.5 mg/kg was studied. It was established, that studied composition had antiexudative, antioxydant effects, which was significantly higher than the effect of diclofenac sodium (8 mg/kg). The composition had central and peripheral analgetis effects.

Звягінцева Тетяна Володимирівна. Д.мед.н. Професор. Зав. кафедри фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету.

Сирова Ганна Олегівна. К.фарм.н. Зав. кафедри медичної та біоорганічної хімії Харківського національного медичного університету.

Єрмоленко Тамара Іванівна. К.фарм.н. Доцент кафедри фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету.

Фармако-економічні та маркетингові дослідження

УДК:615.1:338.5

Косяченко К. Л., Немченко А.С.

Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів, м. Київ
Національний фармацевтичний університет

Наукове обґрунтування сучасних підходів щодо державної реєстрації цін на лікарські засоби

Проблема доступності лікарських засобів (ЛЗ) для населення України особливо загострилася у період економічної кризи. Результати аналізу чинних законодавчих і нормативно-правових актів (НПА) із питань ціноутворення, зокрема у фармації, дозволили визначити чотири етапи формування ефективного механізму державного регулювання цін на ЛЗ з урахуванням перспективних напрямів реформування системи охорони здоров'я та фармації в Україні. Науково обґрунтовано основні підходи щодо впровадження державної реєстрації оптово-відпускних цін на основні ЛЗ, виходячи із соціально-економічних і політичних умов в Україні, а також з огляду на досвід країн зарубіжжя щодо державного регулювання і контролю за цінами на ЛЗ.

Проблема доступності ліків практично для всіх верств населення України особливо загострилась у період економічної кризи. Завдання щодо впровадження реєстрації оптових цін виробників (митної вартості) основних лікарських засобів (ОЛЗ) з метою дієвості контролю та впливу держави на ціни було поставлено ще у докризовий період 2003-2004 років, що знайшло відображення у ряді нормативно-правових документів, однак через лобіювання бізнесовими групами не було реалізовано.

У зв'язку з тим, що фармацевтична галузь є імпортозалежною, а ціни на ліки мають особливість зростати темпами набагато більшими, ніж темпи росту споживчих цін, що визначають рівень інфляції, необхідність державного регулювання цін на ЛЗ очевидна. Виходячи з методології формування цін на ЛЗ, саме впровадження державного регулювання по всій ланці від оптово-відпускних до роздрібних цін на ліки забезпечить соціально-економічну ефективність ціноутворення на ЛЗ із позицій забезпечення доступності фармацевтичної допомоги населенню та створення рівних конку-

рентних умов для суб'єктів господарської діяльності в галузі.

Метою даної роботи є наукове обґрунтування основних підходів до впровадження державної реєстрації оптово-відпускних цін на ЛЗ в Україні.

Відповідно до визначеної мети нами було проведено аналіз роздрібних цін на ЛЗ у залежності від показників інфляції в країні, аналіз законодавчої та нормативно-правової бази із питань ціноутворення, зокрема у фармації, як в Україні так і за кордоном, обґрунтовано сучасні підходи щодо впровадження державної реєстрації оптово-відпускних цін на ОЛЗ у вітчизняній практиці.

У роботі використано метод системного аналізу, у т.ч. документальний; економіко-статистичний метод, зокрема узагальнення та групування даних, індексний аналіз.

Результати моніторингу роздрібних цін на ЛЗ у залежності від загальних показників інфляції в країні дозволили нам стверджувати про вкрай негативну тенденцію росту цін на ЛЗ у 2009 році: якщо на початок року індекс цін на ліки ви-