

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Серія «Наука»

ЛІКИ – ЛЮДИНІ.

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ І ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Матеріали IV Міжнародної
науково-практичної конференції

У двох томах

Том 1

12-13 березня 2020 року
м. Харків

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ
№ 430 від 13 серпня 2019 року*

Харків
НФаУ
2020

Лисенко О.С. СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА Й ПРОБЛЕМА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ВІРТУАЛЬНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ: ПЕДІАТРИЧНА КАТЕГОРІЯ НАСЕЛЕННЯ ТА ПІДЛІТКИ В ФОКУСІ РИЗИКУ	297
Малоштан Л.М., Бурлака І.С. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУПОЗИТОРІЇВ З МАСЛОМ НАСІННЯ АМАРАНТУ	302
Маматисакова Г.А., Тухтаева А.М., Зайнутдинов Х.С. АССОРТИМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН	308
Мансурова М.Х., Сулейманов С.Ф. ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ НАА НА ФОНЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ	314
Мельниківська Н.В., Кудря М.Я., Палагіна І.А., Устенко Н.В., Морозюк А.Ю., Ганненко С.Г. КОМОРБІДНА ПАТОЛОГІЯ: РОЗЛАДИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ТА ЕНДОКРИННІ ПОРУШЕННЯ_(огляд літератури)	317
Месникова И.Л., Хурса Р.В. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ РАСТОРОПШИ В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ.....	324
Миррахимова Т.А., Олимов Н.К., Исмоилова Г.М. ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ ВЫРАЩИВАЕМОЙ В УЗБЕКИСТАНЕ	335
Мусаева Д.М., Самадов Б.Ш., Очилова Г.С. ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ ФЕНОБАРБИТАЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ	341
Мусаева Л.Ж. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ПУЛЬМОСТИН В ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ.....	344
Нарзиев Ш.С., Хазратов У.Х. ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИНСПИРОНА В ВОССТАНОВЛЕНИИ ДРЕНАЖНОЙ ФУНКЦИИ БРОНХОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ	347
Никитина Н.С., Деева Т.В., Котляр В.А., Леонтьева Т.Л. ИЗУЧЕНИЕ МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА ЛАНОТАН, КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ	354

ИЗУЧЕНИЕ МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА ЛАНОТАН, КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ

Никитина Н.С., Деева Т.В., Котляр В.А., Леонтьева Т.Л.

Государственное Предприятие «Государственный Научный Центр
Лекарственных Средств», г. Харьков, Украина.

В Украине, как и во всем мире, первичная открытоугольная глаукома занимает одно из лидирующих мест среди причин прогрессирующего снижения зрения и слепоты. На протяжении многих десятилетий выбор наиболее рационального гипотензивного лечения глаукомы является одной из самых важных проблем офтальмологии. Это обусловлено как значительным распространением заболевания, так и высоким процентом инвалидности среди больных глаукомой. По данным ряда авторов, около 1,7 % населения в возрасте после 40 лет страдает глаукомой, в большинстве стран мира глаукома приводит к необратимой слепоте в 5-33 % случаев. По статистике именно глаукома является основной причиной слепоты: в развитых странах примерно 15 % слепых потеряли зрение из-за этого заболевания [1].

Глаукома – это заболевание, приводящее к необратимой гибели зрительного нерва, основная причина развития которого – высокое внутриглазное давление. Уровень внутриглазного давления зависит от внутриглазной жидкости – водянистой влаги. Медикаментозное лечение глаукомы является одной из наиболее актуальных и сложных проблем современной офтальмологии [2].

Важная роль в лечении глаукомы отводится лекарственным средствам, улучшающим отток внутриглазной жидкости. Активация увеосклерального оттока достигается под влиянием препаратов, относящихся к аналогам простагландинов. Простагландины представляют собой группу биогенных веществ, которые оказывают влияние на различные процессы в организме. К простагландинам (ПГ) относятся активные вещества, которые в малых количествах обладают регуляторным действием в клетках и тканях организма человека.

На сегодняшний день в мире проведены широкие клинические исследования эффективности аналогов простагландинов в офтальмологии в качестве гипотензивных средств, и именно они сейчас являются препаратами первого ряда для лечения открытоугольной глаукомы. Эта группа препаратов в настоящее время является наиболее перспективным и разрабатываемым классом лекарственных средств [3].

Одним из них, наиболее широко используемым в лечении глаукомы, является 0,005% раствор латанопроста, который под торговым названием Ксалатан представлен на мировом фармацевтическом рынке.

Препарат Ксалатан (зарегистрирован в США в 1996 г.) содержит 0,005% раствор латанопроста – синтетический фенил-замещенный аналог ПГF_{2a}. Гипотензивный эффект 0,005% раствора латанопроста, местного аналога простагландина F_{2a}, по данным разных авторов составляет от 25 до 35% [4].

Латанопрост является пролекарством, которое при прохождении через ткани роговицы под воздействием ферментов гидролизуется до активной кислоты. Аналог ПГФ_{2a}, селективный агонист протаноидных FP-рецепторов, понижает внутриглазное давление вследствие увеличения оттока водянистой влаги, преимущественно увеосклерального; может постепенно изменять цвет глаз, повышая количество коричневого пигмента в радужке за счет увеличения числа меланосом (пигментных гранул) в меланоцитах стромы радужки. В клинических испытаниях коричневое окрашивание радужки не прогрессирует после отмены терапии, однако может быть необратимым. Влияние на меланоциты и/или отложение пигментных гранул в других участках глаза при длительном использовании на настоящий момент неизвестно. Латанопрост может вызывать потемнение кожи век, а также постепенно изменять ресницы и пушковые волосы. Отмечалось увеличение длины, толщины и пигментации ресниц, а также нарушение правильного направления роста ресниц (эти изменения могут быть необратимыми). Влияние латанопроста на эндотелий роговицы при длительном применении изучено недостаточно [4].

По данным мультицентровых, рандомизированных, контролируемых испытаний, у пациентов с исходным внутриглазным давлением (ВГД) 24-25 мм рт.ст., получавших латанопрост в течение 6 мес было показано понижение ВГД на 6-8 мм рт.ст. Понижение ВГД начинается спустя 3-4 ч после инстилляций и достигает максимума через 8-12 ч. Значимых отличий в безопасности или эффективности латанопроста у пациентов молодого и пожилого возраста не выявлено [4].

Результаты клинических испытаний препарата Ксалатан (латанопрост) свидетельствуют, что этот препарат является высокоэффективным гипотензивным средством для лечения различных форм глаукомы. Он хорошо переносится больными, не оказывает побочных реакций общего типа. Однако при длительном (свыше 6 месяцев) применении латанопроста отмечается усиление пигментации радужной оболочки глаза. В раннем послеоперационном периоде или при скрытом течении переднего увеита может провоцироваться усиление воспалительных явлений в переднем безопасном отделе глаза. Латанопрост (Ксалатан) рекомендуется в качестве препарата первого выбора для лечения глаукомы [4].

Целью исследований являлось сравнительное изучение местнораздражающего действия препарата Ланотан, капли глазные 0,05 мг/мл, разработанного ПАО «Фармак», Украина и референтного препарата Ксалатан[®], капли глазные производства Пфайзер Менюфекчуриг Бельгия Н.В., Бельгия.

Материалы и методы исследования. Местнораздражающее действие препарата Ланотан, капли глазные и референтного препарата исследовано в рамках эксперимента по изучению субхронической токсичности.

Опыты проводили на кроликах обоего пола породы «Шиншилла» с исходной массой тела 3,05-3,42 кг. Животные были распределены на экспериментальные группы, каждая из которых насчитывала по 5 кроликов. Всего в эксперименте использовано 20 кроликов.

Животные были получены из питомника лабораторных животных ЧП «Дали-2001» (Киев). В период акклиматизации (14 суток) и во время эксперимента животные находились в виварии при температуре воздуха 20-22 °С, влажности 50-60%, естественном световом режиме «день-ночь», в стандартных пластиковых клетках, на стандартном пищевом рационе. Все исследования проводили в соответствии с Методическими рекомендациями [5] и «Научно-практическими рекомендациями з утримання лабораторних тварин» [6]. Все исследования были одобрены Комитетом по биоэтике ГП «ГНЦЛС» и выполнялись в соответствии с Методическими рекомендациями «Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах» [7] и с соблюдением требований «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей» [5].

Препараты исследовали при ежедневных инсталляциях в глаза в течение 1 месяца. Дозы исследуемого препарата составляли 1 капля на животное и 4 капли на животное (1,5 мкг и 6,0 мкг на животное по действующему веществу), что соответствует суточной дозе для применения в клинике и дозе, в 4 раза ее превышающей. Референтный препарат применяли в дозе 6,0 мкг на животное.

В качестве контроля использовали интактных животных.

Оценка местнораздражающего действия включала ежедневный макроскопический контроль состояния участков вокруг глаз, в т.ч. век и конъюнктивы, а также макроскопическое и гистологическое исследование глаза и нижнего века после окончания эксперимента [8].

Энуклеированные глаза и участки нижнего века фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, обезжировали в спиртах восходящей концентрации и заливали в целлоидин-парафин. Тотальные срезы толщиной 6-8 мк окрашивали гематоксилином и эозином [9].

Светооптическое исследование микропрепаратов проведено под микроскопом «Бимам Р-12».

Результаты исследования. *Посмертное макроскопическое исследование.* При аутопсии кроликов всех групп выявлено, что целостность кожного покрова вокруг глаз сохранена. На кожной и конъюнктивной поверхности век отсутствовали признаки шелушения, покраснения, инъекции сосудов, отеки и другие видимые следы поражения Роговица, хрусталик прозрачные, инъекции сосудов на склере глазного яблока не отмечено.

Микроскопическое исследование.

Роговица. Передняя поверхность роговицы у всех животных покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием, сохраняющим свою целостность и имеющим на всем протяжении равномерную толщину (рис. 1., 2).

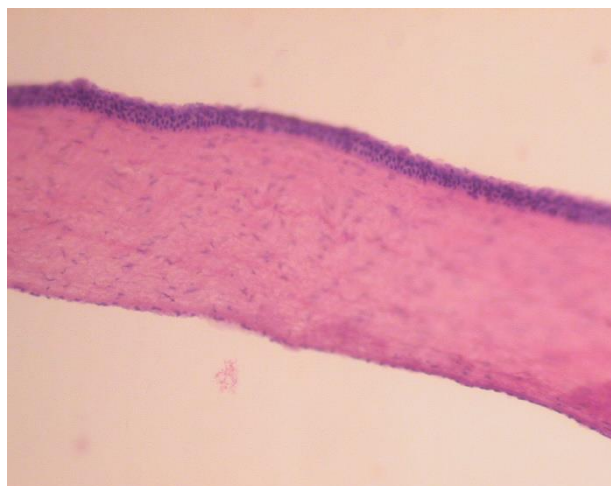


Рис. 1. Роговица глаза интактного кролика. Нормальная гистоструктура наружного и внутреннего эпителия и собственного вещества роговицы. Гематоксилин и эозин $\times 150$

Клетки базального слоя сохраняют палисадное расположение, по величине варьируют незначительно, их округлые ядра расположены на одном уровне. По мере приближения к поверхности ядра эпителиоцитов приобретают горизонтальную ориентацию, удлиняются, в последних 1-2 рядах они уплощаются.

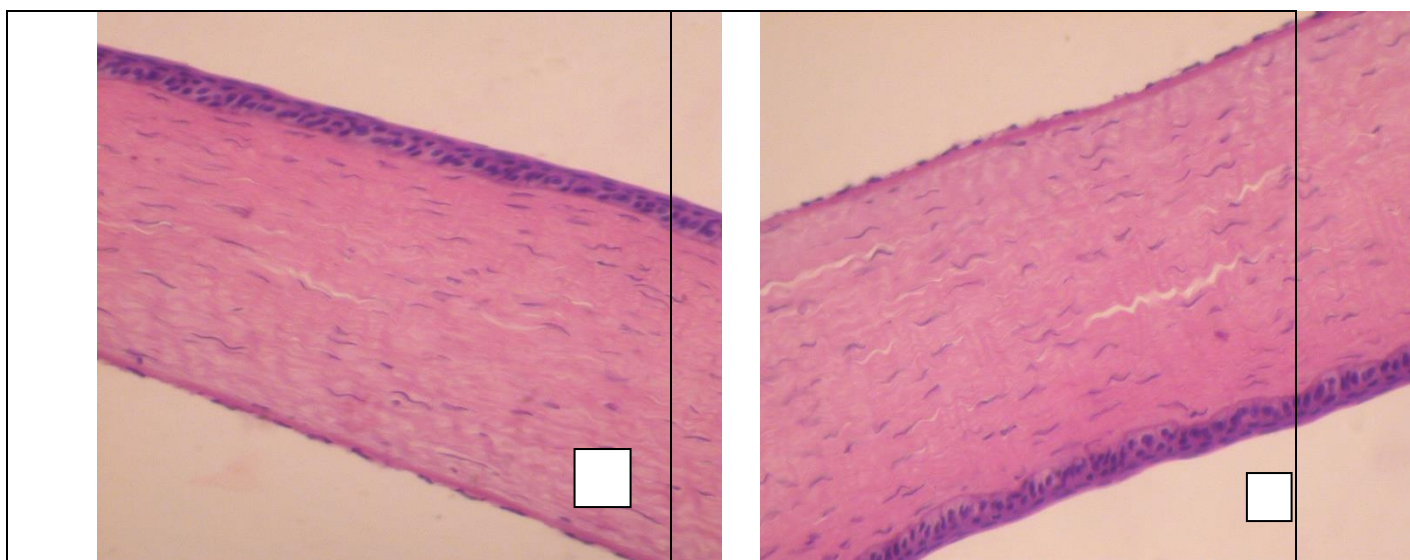


Рис. 2. Роговица глаза века кролика после введения референтного (а) и исследуемого (б) препарата в дозе 6,0 мкг на животное. Нормальная гистоструктура наружного и внутреннего эпителия и собственного вещества роговицы. Гематоксилин и эозин $\times 150$

Собственное вещество в большинстве микропрепаратах компактно, его толщина, тинкториальные свойства не изменены, пучки коллагеновых волокон располагаются в основном параллельно, клеточная насыщенность умеренная. В некоторых случаях (с равной частотой в контроле и опыте) чуть-чуть разрыхлены волокна собственного вещества. Базальная мембрана выражена отчетливо. В эндотелиальном слое клетки лежат ровной цепочкой, плотно прилегая к десцеметовой мембране на всем ее протяжении. Вытянутые в длину, содержащие значительное количество хроматина ядра четко контурируются.

Радужная оболочка. Пигментный (задний) эпителий, переходящий на цилиарное тело и его отростки, обычного вида, плотно прилегает к подлежащим слоям, признаков десквамации не наблюдается. Строма рыхлая, волокнистая, содержит различное количество пигментных клеток. Сосуды спокойные, кровь определяется в незначительном их количестве. Периваскулярная ткань без особенностей. Эндотелий, выстилающий радужную оболочку спереди, не изменен (рис. 3., 4.).

Веко. Передняя кожная поверхность века кроликов покрыта многослойным эпителием, подлежащая рыхлая соединительная ткань содержит волосяные фолликулы и мелкие потовые железы. В собственной пластинке расположены также лимфоидные узелки. Выраженность их одинакова во всех группах. Вдоль внутренней поверхности века, покрытой конъюнктивой, расположены многочисленные мейбомиевые железы. Толщина эпителиального пласта конъюнктивы одинаковая на всем протяжении. Субконъюнктивальная основа представлена нежной фиброзной тканью, которая умеренно инфильтрована лимфоцитами, иногда встречаются плазматические клетки (рис. 5., 6.).

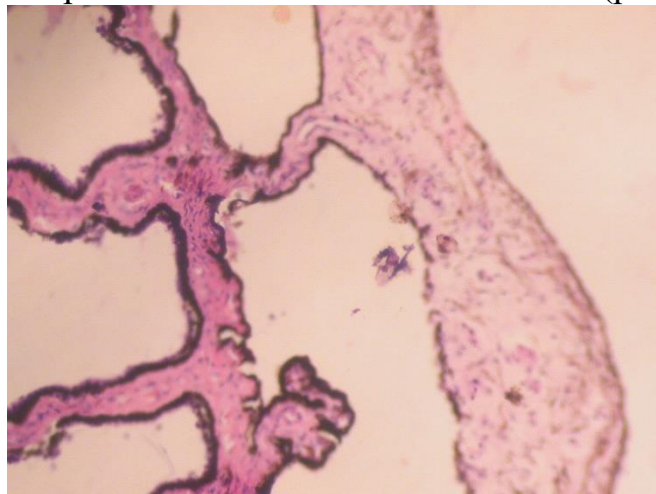


Рис. 3. Радужная оболочка глаза интактного кролика. Нормальная гистоструктура радужной оболочки. Гематоксилин и эозин $\times 150$

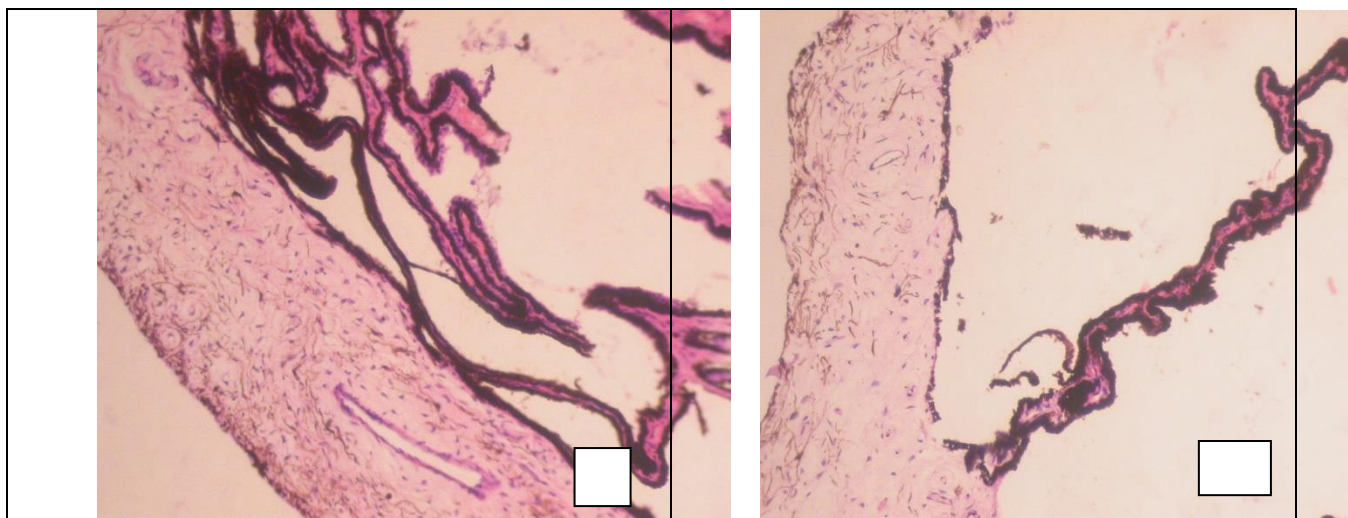


Рис. 4. Радужная оболочка глаза кролика после введения референтного (а) и исследуемого (б) препарата в дозе 6,0 мкг на животное. Нормальная гистоструктура радужной оболочки. Гематоксилин и эозин $\times 150$

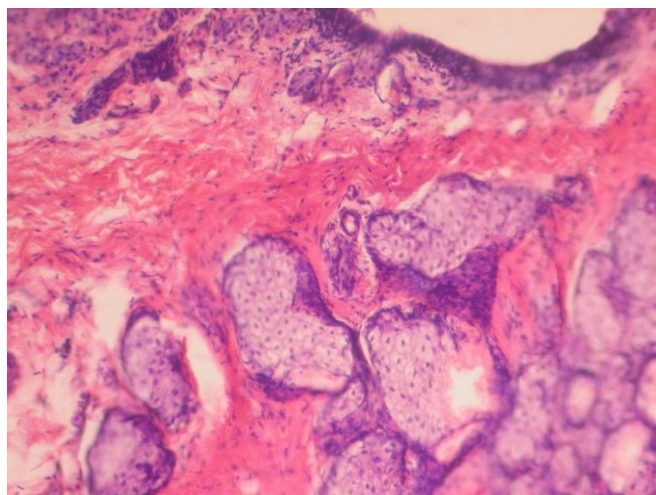


Рис. 5. Веко интактного кролика. Нормальная гистоструктура эпителия, собственной пластинки и желез. Гематоксилин и эозин $\times 150$

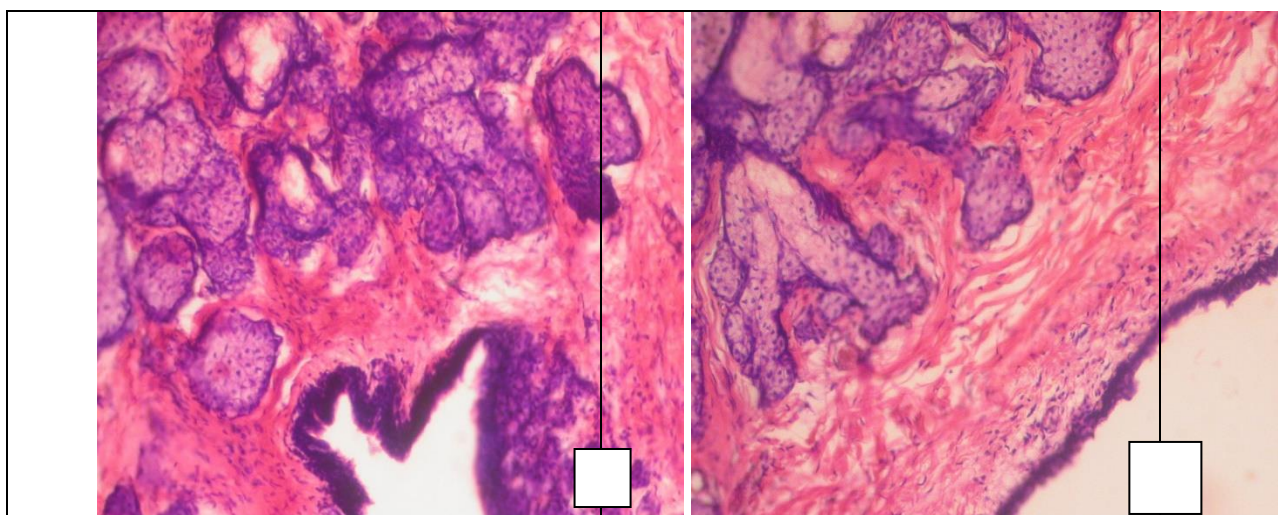


Рис. 6. Веко кролика после введения референтного (а) и исследуемого (б) препарата в дозе 6,0 мкг на животное. Нормальная гистоструктура эпителия, собственной пластинки и желез. Гематоксилин и эозин $\times 150$

Выводы

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что препарат Ланотан, капли глазные при многократных инстилляциях кроликам не вызывает изменений в гистоструктуре глаза, не оказывает местнораздражающего действия и в целом соответствует референтному препарату Ксалатан®, капли глазные производства Пфайзер Менюфекчуринг Бельгия Н.В., Бельгия.

Литература

1. Егоров Е.А. Ставицкая Т.В. Современные аспекты гипотензивного лечения глаукомы // Русский медицинский журнал [Электронный ресурс] – Режим доступа к материалам: http://www.rmj.ru/articles_1513.htm.
2. Егоров Е.А. Медикаментозная терапия глаукомы. // Русский медицинский журнал. – 1999. – № 7 (1). – С. 23-26.
3. Егорова Т.Е. Простагландины в лечении глаукомы. Русский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. – 2004. – № 3. – С. 127-132.

4. Product monograph XALATAN* (Latanoprost Ophthalmic Solution) 50 µg/mL Prostaglandin F_{2α} analogue. Toxicology. P. 19-28 [Электронный ресурс] – Режим доступа к материалам: http://www.pfizer.ca/en/our_products/products/monograph/221

5. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; під ред. О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – 528 с.

Кожем'якин Ю.М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якин, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.

6. Резніков О.Г. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах. Методичні рекомендації / О. Г. Резніков, А. І. Соловйов, Н. В. Добреля, О. В. Стефанов // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – № 7. – С. 47–61.

7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. / Ю.М.Кожем'якин, О.С.Хромов, М.А.Філоненко, Г.А.Сайфетдінова – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.

8. Доклінічне вивчення місцевоподразнювальної дії лікарських засобів. Методичні рекомендації. – Київ, 2007. – 58 с.

9. Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники / Меркулов Г.А. – М. : Медицина, 1969. – 423 с.