

ФАРМАКОКІНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИСЕПТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ ЦИДИПОЛ ПРИ ПРОСТАТИТАХ

¹Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

²Інститут хімії поверхні НАНУ (м. Київ)

³Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

⁴Харківська державна зооветеринарна академія (м. Харків)

vladkrav38@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР: «Розробка оригінальних способів лікування та профілактики урогенітального трихомоніазу та інших негонорейних тропідних і хронічних уретритів», № державної реєстрації 0193 U034086.

Вступ. Проблема хронічного простатиту сьогодні має особливу актуальність, зважаючи на високий рівень захворюваності і етико-моральні, соціальні та екологічні чинники, які не сприяють її зниженню. Поєднання багатьох етіогенічних факторів визначає поліетіологічність простатиту, який погано піддається лікуванню існуючими методами. Безліч запропонованих засобів і способів лікування цієї недуги далеко не завжди досягають бажаних результатів, що в значній мірі впливає на моральний стан пацієнтів, суттєво погіршуючи загальну якість життя, нерідко призводять до неврастенічних та іпохондричних станів, у частині хворих розвиваються аутоіндуковані статеві розлади.

На сучасному етапі лікування простатитів полягає в призначенні загальної антибактерійної, проти-запальної, імунomodуючої і інших видів терапії з місцевим впливом на передміхурову залозу. Однак, недостатність лікувальних заходів в значній мірі пов'язана з труднощами проникнення лікарських препаратів безпосередньо в простату, що обумовлюється особливостями топографо-анатомічної будови залози і своєрідністю патоморфологічної картини запального процесу. В тубуло-альвеолярній системі простати, зазвичай, первинно осідає будь-яка інфекція, потім відбувається порушення дренажу ацинусів, застій секрету, утворення токсинів і розвиток фібросклеротичного бар'єру з порушеннями мікроциркуляції [1,2]. Все це ускладнює досягання лікарських речовин в осередки запалення і примушує знаходити додаткові дієві засоби впливу на простатит. У цьому відношенні, на наш погляд, вартий уваги сучасний антибактерійний лікарський засіб Цидипол**, якому, завдяки особливостям фармакокінетичного профілю, ліпофільності і мембранотропності, властиве подолання тканинних бар'єрів [3]. **Назва «Цидипол» затверджена Номенклатурною комісією МОЗ тодішнього СРСР (витяг із протоколу № 3 від 29.10.1985 р.).

Препарат Цидипол розроблено на кафедрі дермато-венерології з курсом урології Української медичної стоматологічної академії, токсикологічні, фармакокінетичні дослідження і документація по стандартизації препарату розроблялись за безпосередньої участі автора (В.Г. Кравченка) у Державному науковому центрі лікарських засобів (м. Харків). Препарат первинно призначався як лікарський засіб

для індивідуальної профілактики венеричних хвороб і був дозволений для медичного застосування і промислового виробництва (наказ МОЗ колишнього Союзу № 229, 1988). Указаний засіб, як винахід, зареєстрований, крім України, в Міжнародному Патентному центрі (Женева), отримано патенти США і РФ [4]. Цидипол визнано високо ефективним засобом для місцевого лікування урогенітального трихомоніазу у жінок, що викладено в «Інформаційному листі МОЗ України про нововведення в медичну практику» (1996). При подальших експериментально-клінічних дослідженнях у препараті виявлено ряд нових фармако-терапевтичних ефектів, зокрема протівірусний, ранозаживляючий, протигрибковий, протизапальний і ін. [5,6,7,8].

Цидипол являє собою густу прозору рідину від слабо- до темно-жовтого кольору із мало вираженим специфічним запахом. Препарат характеризується доволі низьким ступенем токсичності і може вважатися практично нешкідливим [9,10]. Цидипол представляється комбінованою цілісною фармацевтичною системою у вигляді розчину пара-нітро-хлоркоричного альдегіду в димексиді і ПЕГ-400, альдегід (циміналь) є головним активним фармакологічним інгредієнтом (гАФІ).

Мета роботи — теоретично і експериментально обґрунтувати застосування Цидиполу в якості засобу для лікування простатитів при його ректальному введенні хворим. Враховуючи, що пара-нітро-хлоркоричний альдегід, як і інший антимікробний засіб нітазол (2-ацетиламіно-5-нітро-тіазол), має в молекулі нітросильну групу, є низькомолекулярним і ліпофільним препаратом, передбачалось отримані нами раніше дані по нітазолу [11-15] екстраполювати на очікувану активність і ефективність Цидиполу для лікування простатиту. Для цього долучено достатню кількість експериментальних досліджень по вивченню фармакокінетики нітазолу у вигляді свічок і пінних аерозолів при його ректальному введенні тваринам.

Об'єкт і методи дослідження. Вивчення фармакокінетики препарату Цидипол проводили на 6 кроликах породи шиншила масою 2-2,5 кг. З метою кількісного визначення циміналю в плазмі крові кроликам вводили per rectum 6 мл препарату скляним шприцем з наконечником. Кров забирали з крайової вени вуха через визначені проміжки часу. Дослідження Цидиполу в плазмі крові кроликів проводились методом високочутливої газової хроматографії на апараті Хром-5 (циміналь), нітазолу — по розробленому методу кількісного визначення у плазмі і тканинах з використанням рідинної хроматографії з попередньою екстракцією нітазолу із плазми [11,12].

Показники концентрацій циміналю і рівня його метаболіту в плазмі кроликів при ректальному введенні Цидиполу

Визначені величини	Ректальне введення препарату Цидипол					
	0.5	1.0	1.5	2.5	5.0	8.0
Час відбору крові (год.)						
Циміналь в плазмі (мкг/мл)	0.8±0.13	2.4±0.19	3.3±0.26	3.8±0.32	2.2±0.28	1.5±0.21
Метаболіт, величина піку (в мм)	52.8±2.68	132.0±6.7	151.0±7.7	140±7.7	60.0±3.6	37.0±2.0

Експериментальні дослідження було проведено з дотриманням вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.).

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики за допомогою стандартних пакетів програм Statistica 7 for Windows, Microsoft Excel XP. При порівнянні результатів між групами використовували параметричний *t*-критерій Стьюдента для вибірок з нерівними дисперсіями. Вирахували середні величини і стандартне відхилення. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. В таблиці представлені значення концентрацій циміналю і рівень його метаболіту в плазмі при ректальному введенні кроликам препарату Цидипол, а на **рисунку** – фармакокінетична крива для ректального введення кроликам даного препарату. Наші дослідження показали, що не дивлячись на ректальний спосіб введення Цидиполу кроликам, при якому багато препаратів (включаючи «нітазол») демонструють швидке всмоктування лікарських речовин (ЛР) в системний кровоплин [11,12] з максимальним накопиченням (T_{max}) біля 1 год., фармакокінетика Цидиполу характеризується повільним всмоктуванням циміналю з періодом напівабсорбції препарату 1,1 год., T_{max} = 2.5 год. і достатньо повільним виведенням циміналю із організму тварини - через 5.1 год. При цьому спостерігались незначні концентрації циміналю в крові тварин [3]. Повільне всмоктування і елімінація Цидиполу в першу чергу пов'язані з ліпофільними властивостями циміналю, який ефективно зв'язується з ліпідами мембран клітин тканин, затримується в них, довго циркулюючи в організмі тварини з об'ємом розподілення (V_p) – 3600 мл. Кінетика метаболіту (**табл.**) демонструє досить високий рівень метаболіту в крові тварин, що нечасто зустрічається в спеціальній літературі. Цей феномен пояснюється ефектом першого проходження циміналю через печінку тварини, при якому при ректальному введенні препарату ЛР через воротну вену відразу попадає в печінку і піддається метаболізму. При цьому концентрація циміналю в крові тварини помітно падає. Ліпофільність циміналю в цьому плані досить позитивна для реалізації фармакологічного ефекту препарату (антибактерійного, протизапального, репаративного і ін.), яка потребує ефективного накопичення

циміналю в тканинах прямої, товстої кишки і прилеглих тканинах. Відомо, що ліпофільні ЛР затримуються в ліпідному бішарі мембран клітин, оскільки мають високу спорідненість з ліпідами цих мембран. Проте ефективному і тривалому просуванню циміналю по тканинах теоретично могла би перешкоджати внутрішньоклітинна вода, яка виштовхує молекули циміналю до мембрани. Проте розчинник ПЕГ 400, який входить до складу Цидиполу і змішується з водою в будь-яких співвідношеннях, як і димексид, є оптимальним провідником, що забезпечує просування циміналю по прилеглим тканинам на початковому етапі всмоктування у такій складній системі, як клітини тканин [3].

Фармакокінетична крива для пінних аерозолів нітазолу «Нітазол» і «Кортонізол» (з гідрокортизоном у його складі) при ректальному введенні кроликам характеризується швидким всмоктуванням нітазолу в системний кровоплин (1 год.), а також швидкою

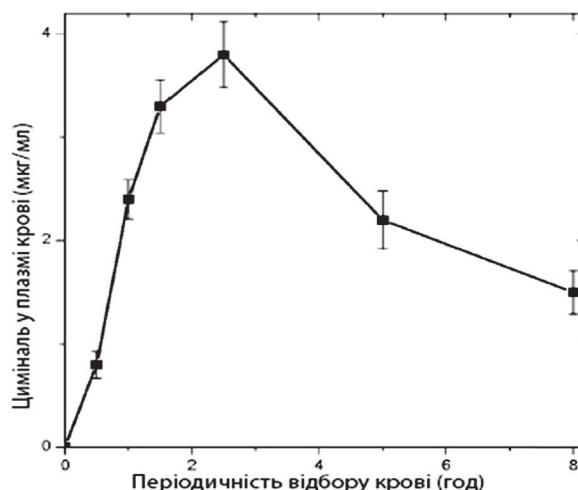


Рис. Фармакокінетична крива циміналю в плазмі кроликів при ректальному введенні препарату Цидипол в дозі 7.2 мг/кг ваги тварини.

елімінацією із організму. Час утримування нітазолу в організмі при ректальному введенні дорівнював 1,83 год., а об'єм розподілення нітазолу (V_p) склав 2600 мл. Такі відносно високі значення V_p для малорозчинного в воді нітазолу, який не володіє високою ліпофільністю, свідчить про здатність нітазолу накопичуватись в тканинах в більш високих концентраціях, ніж в крові, що може бути пов'язане з його мембранотропними властивостями [11,12,14]. Вивчення розподілу ізотопу гідрокортизону між системним кровоплином і тканинами прямої кишки щурів в залежності від складу емульсії піни при ректальному введенні показало, що концентрація гідрокортизону в тканині прямої кишки приблизно в 20 разів вища, ніж в крові, тобто гідрокортисон в значних кількостях накопичується в тканинах прямої кишки щурів при його ректальному введенні у вигляді піни [16]. Фармакокінетичні криві нітазолу в передміхуровій залозі для препаратів «Нітазол» і «Кортонізол» в межах похибки експерименту ідентичні. Криві характери-

зуються швидким всмоктуванням нітазолу в тканину передміхурової залози тварин (1 год.) і помірним виведенням нітазолу з тканин. Порівняння цих кривих засвідчило, що велика частина нітазолу, введеного ректально, накопичується в тканині передміхурової залози (концентрації в тканині передміхурової залози майже в 10 разів вище, ніж в плазмі) і, цілком вірогідно, в прилеглих тканинах в концентраціях, необхідних для пригнічення анаеробної і іншої інфекції. Тривалість утримування нітазолу в тканині залози також в 2-2,5 рази вище, ніж в системному кровоплинні. Ці експерименти свідчать, що ректальний спосіб введення ЛР проявляє, як системну, так і сильну місцеву дію і зможе знайти застосування в комплексному лікуванні простатитів і проктитів [12].

Відомо, що фармакологічна активність багатьох ЛР (місцеві анестетики, антиаритмічні речовини, антиоксиданти, ноотропи і ін.) корелюють з їх мембранотропними властивостями, якщо механізм дії цих речовин пов'язаний із спорідненістю до мембран різних клітин [14,17-19]. Основні параметри фармакокінетики ЛР – біодоступність, об'єм розподілу по органах і тканинах і тривалість утримування ЛР в організмі безпосередньо залежать від здатності ЛР взаємодіяти з мембранами тих чи інших клітин. Проведена нами раніше кількісна оцінка мембранотропних властивостей нітазолу і низки інших препаратів дала можливість прийти до висновку, що нітазол має помірні мембранотропні властивості, що забезпечується ймовірно нітрогрупою нітазолу, яка обумовлює дані властивості ЛР і присутня в циміналі – головному АФІ Цидиполу.

Нами виявлена також добра кореляція між фармакологічною активністю, токсичністю і мембраноліпотропними властивостями для місцевих анестетиків [14]. Оскільки на сучасному етапі при місцевому лікуванні ректальної патології часто використовують лідокаїн, який, за нашими розрахунками, має спорідненість до ліпідів мембран приблизно на 20% більше, ніж у нітазолу. Суттєво більшу ліпофільність циміналю у порівнянні з нітазолом, більший об'єм розподілу циміналю, який дорівнює 3600 мл, повільне всмоктування і повільну елімінацію із організму -5.1 год. [3] можна розглядати як більшу мембранотропність, тобто вищу спорідненість циміналю до мембран клітин тканин. Якщо у склад препаратів Цидипол для лікування простатитів, крім циміналю, буде входити анестетик лідокаїн, можна очікувати їх конкуренцію за місця зв'язування на мембранах клітин, що повинно призводити до ще більш повільних всмоктування і елімінації циміналю, а також до збільшення тривалості утримування циміналю в організмі. Це дозволить додатково підвищити ефективність лікування простатитів даним препаратом.

Доволі перспективним АФІ в складі Цидиполу для ректального застосування може бути Цидиполу екстракту бджолиного «клею» — прополісу, в склад якого входять бальзами, смоли, органічні кислоти, ефірні олії, флавоноїди і значна кількість корисних мікроелементів. В лікарській практиці здавна використовуються бактерицидний, протівірусний ефекти прополісу і для усунення больового синдрому. Ефективність клінічного застосування продуктів прополісу доведена при лікуванні простатиту, геморою і тріщин прямої кишки [20,21]. До складу основних органічних

кислот прополісу входять кофейна і бензойна кислоти, які володіють добрими протизапальними властивостями. Флавоноїди прополісу проявляють потужну антиоксидантну і антитоксичну дію, а кофейна і бензойна кислоти і флавоноїди, маючи слабкокислотні якості, при ректальному введенні в комбінації з циміналем здатні конкурувати за місця зв'язування на мембранах клітин прилеглих тканин, уповільнюючи всмоктування циміналю і подовжуючи тривалість його утримання в організмі. Всі ці процеси мають сприяти підвищенню ефективності супозиторіїв і мазів з Цидиполом для лікування простатитів. Органічна, природна і пластична матриця бджолиного «клею» дозволяє формувати тверду і водночас пластичну структуру супозиторіїв, які містять різні по фізико-хімічним властивостям інгредієнти.

Порівняльні дані фармакокінетичних кривих для супозиторіїв «Комплар», в який входить нітазол і ліпофільна аронія, і для аерозолу «Нітазол» свідчать, що показники абсолютної біодоступності нітазолу при використанні супозиторіїв у півтора рази вище, ніж для аерозолу [13]. Дослідження впливу фармацевтичних допоміжних речовин при розробці складу і технології вагінальних свічок, які мали метронідазол, тримекаїн і фуросолідон, а також впливу основ гідрофільного (ПЕГ) і гідрофобного характеру (вітепсол, ГХМ-5Т, олія какао) на дисперсність ЛР і процес вивільнення їх із свічок засвідчили, що найбільш повне вивільнення ЛР забезпечували поліетиленгліколі [22,23]. Наявність в Цидиполі поліетиленгліколю 400 більш ніж 90% свідчить про великий потенціал вивільнення гАФІ (циміналю) із комбінованого препарату і підсилення його фармакологічного ефекту.

Враховуючи недостатню ефективність лікування простатитів і проктитів антибіотиками, особливо зважаючи на сучасну антибіотикорезистентність мікробної флори [24,25], ми схилиємося до більш ефективного локального, топографічно спрямованого, ректального застосування антибактерійних, протизапальних ЛР. А найбільш простою і доступною лікарською формою для ректального введення препаратів залишаються супозиторії. Такі лікарські форми із Цидиполом здатні забезпечити пряму дифузю ЛР в тканини передміхурової залози і слизову прямої кишки через тканини слизової ректум, а не системний кровоплин, виходячи з безпосередньої близькості залози до місця нанесення препарату. Можна позитивно розглядати також перспективи таких же лікарських форм Цидиполу для лікування вагіно-цервіцитів різного генезу, в тому числі мікробно-грибкового.

Висновки. Детальний порівняльний аналіз і логічна екстраполяція особливостей фармакокінетики двох низькомолекулярних, ліпофільних, антимікробних лікарських речовин – циміналю і нітазолу, які містять у своєму складі нітрокислу групу, при їх ректальному введенні тваринам дало можливість визначити наступне:

1. Ефективність локального способу введення Цидиполу прямо залежить від його ліпофільності і чітко виражених мембранотропних властивостей, які уможливають швидку дифузю препарату через чисельні мембрани клітин тканин. Присутність значної кількості ПЕГ 400 в препараті Цидипол (біля 95%) забезпечують циміналю максимальну біодоступність

в тканини передміхурової залози, тканини прямої і товстої кишки.

2. Наявність характерного фармакокінетичного профілю і параметрів фармакокінетики для ректального введення гАФІ — повільного всмоктування і повільного виведення, значного об'єму розподілення (3600 мл) і тривалого утримування в організмі свідчить про здатність гАФІ накопичуватись в місцях нанесення і у прилеглих тканинах в більш високих концентраціях, ніж в крові, і довго циркулювати в організмі.

3. Цидипол слід розглядати як цілісну фармацевтичну систему, в якій відсутні допоміжні речовини, а є лише активні інгредієнти, які забезпечують суттєву участь у формуванні загальної терапевтичної ефективності комплексу. Препарат Цидипол при його рек-

тальному застосуванні володіє всіма властивостями лікарського засобу для лікування простатитів, захворювань прямої і товстої кишки.

4. В якості ефективної лікарської форми, досить зручної і доступної, можуть бути супозиторії, мазі або густі рідини на основі Цидиполу. Долучення лідокаїну і прополісу до ректальних лікарських форм Цидиполу здатні позитивно впливати на фармакокінетичний профіль комбінації.

Перспективи подальших досліджень полягають у створенні фармацевтичних лікарських форм Цидиполу у вигляді супозиторіїв і кремів для ректального введення з метою отримання дозволу на проведення клінічних досліджень по лікуванню пацієнтів на простатит і інші хвороби в області прямої кишки.

Література

1. Arnoldi ÉK. Khronicheskiy prostatyt: problemy, opyt, perspektivy [monohrafiya]. Rostov na D.: «Fenyks»; 1999. 320 s. [in Russian].
2. Shchetynyn VV, Zotov EA. Prostatyt [nauchnaya monohrafiya]. M.: Medytyna; 2003. 488 s. [in Russian].
3. Ivanov LV, Kravchenko VH. Doslidzhennya farmakokinetiky Cidipolu – antyseptychnoho zasobu z shyrokym spektrom farmakolohichnoyi diyi. Prynyato do druku v «Ukr. zhurnal dermatolohiyi, venerolohiyi, kosmetolohiyi». 2018;4. [in Ukrainian].
4. Kravchenko VH, vynakhidnyk. Patent Ukrainy № 104, 1992 r.; Patent Ros. Federatsyy № 1637807, 93 h.; Patent SSHA № 801, 444, Jan. 31, 1989, «Sredstvo dlya yndyvudualnoy profylaktyky venerycheskykh bolezney y lechenyya urohenytal'noho trykhomonozu» Patent Ukrainy № 112956, 10.11.2016 r. «Antyseptychnyy likarskyi zasib z shyrokym spektrom farmakolohichnoyi diyi» [in Ukrainian].
5. Bezshapochnyy SB, Kravchenko VH, Hryshyna IS. Mikozy zovnishn'oho vukha ta yikh ratsional'ne likuvannya. Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob. 2017;2:22-8. [in Ukrainian].
6. Kozak NV, Henyk BL, Torous IM, Prysyazhna SI. Cidipol v kompleksniy terapiyi istynnoyi mikhurnytsi. Mater. Vseukrayinskoyi naukovy-praktychnoyi konfer. molodykh uchenykh «Medychna nauka v praktyku okhorony zdorovya». Poltava, 2017. s. 27. [in Ukrainian].
7. Lebedyuk MM, Kravchenko VH, Zapolskyi EM, Lebedyuk KM. Eksperymentalne obgruntuvannya i klinichna otsinka protyvirusnykh vlastyvestey Cidipolu – antyseptychnoho likarskoho zasobu z shyrokym spektrom farmakolohichnoyi diyi. Ukrayinskyi zhurnal dermat., venerol., kosmetol. 2017;1(63):99-105. [in Ukrainian].
8. Litvin OS, Dashchuk AM, vynakhidnyk. Sposib likuvannya vuhrovoyi khvoroby y stadiyi zahostrennya, poyednanoy iz dysbiozom kyshechnyku. Patent Ukrainy na vynakhid № 115642 vid 27.11.2017. 5 s. [in Ukrainian].
9. Kravchenko VH, Khadzha YaY, Lukashov SV, Levchenko VV. Eksperymentalnaya otsenka ostroy toksychnosti Cidipolu – preparata dlya yndyvudualnoy profylaktyky venerycheskykh bolezney. Dermatolohyya y venerolohyya. K.: «Zdorovya». 1988;23:94-7. [in Russian].
10. Kravchenko VH. Cidipol – Tsydydol. Informatsyonnye materialy dlya zarubezhnoho patentovannya (na anh. y rus. yaz.). Poltava; 1992. 31 s. [in Russian].
11. Ivanov LV. Vivchennya biodostupnosti nitazolu u tkaninu peredmikhurovoi zalozy kroliv pri rektalnomu vvedenni im pinnikh ayerozoliv. Visnik farmatsii. Kharkiv. 1997;2(16):116-7. [in Ukrainian].
12. Ivanov LV. Izucheniye farmakokinetiki lekarstvennykh preparatov, sodержashchikh nitazol. Farmakom. 1998;2:51-6. [in Russian].
13. Ivanov LV, Orlova IN. Biofarmatsevticheskiye issledovaniya, napravlenyye na optimizatsiyu sostava, svoystv i puti vvedeniya lekarstvennykh preparatov. V sb. «Tekhnologiya i standartizatsiya lekarstv», Khar'kov. 2000;2:558-615. [in Russian].
14. Ivanov LV. Membranotropnyye svoystva lekarstvennykh veshchestv. Problemy poiska, skringinga i biodostupnosti. Farmakom. 2004;2:78-83. [in Russian].
15. Ivanov LV, Kartel' NT. Kharakterizatsiya reologicheskikh svoystv poverkhnosti nanobioobyektov metodom spinovykh zondov. Poverkhnost'. 2012;4(19):334-48. [in Russian].
16. Ivanov LV, Lyapunov NA, Orlova IN. Izucheniye biodostupnosti gidrokortizona atsetata pri rektal'nom vvedenii krolikom pennogo preparata. Khim. farm. zhurnal. 1993;27(12):29-31. [in Russian].
17. Dobretsov GE, Lyskovtsev VV, Vekshin NA. Svyaz' mezhdru strukturoy, sredstvom k fosfolipidnym membranam i antiaritmicheskoy aktivnost'yu 10-tsiloaminopropionil'nykh proizvodnykh fenotiazina. Farmakol. i toksikol. 1979;2:23-6. [in Russian].
18. Mogilevich SE, Kul'chitskiy AG, Volovik ZN. Sravnitel'naya kharakteristika vzaimodeystviya nekotorykh nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv s biomembranami pri eksperimental'nom vospalenii. Farmakol. i toksikol. 1989;52(4):59-61. [in Russian].
19. Reznikov KM, Isayeva GA, Isayev PP. Osobennosti molekulyarnykh mekhanizmov deystviya mestnoanesteziruyushchikh sredstv. KH Rossiyskiy natsional'nyy kongress: Chelovek i lekarstvo. Tezisy dokladov. M., 2003. s. 653. [in Russian].
20. Martynova TI, Dul'tsev YUV. Primeneniye preparatov propolisa v proktologii. Propolis, «Apimondiya», Bukharest, 1980. s. 133-5. [in Russian].
21. Orkin VF. Propolis v terapii khronicheskogo prostatita. Propolis, «Apimondiya», Bukharest, 1980. s. 142. [in Russian].
22. Semina IG, Semina II, Azangeyev NM. K voprosu o membrannykh mekhanizmakh deystviya nootropnykh preparatov. Biologiya membrany. 2001;18(5):363-9. [in Russian].
23. Pankrusheva TA, Zubova SN, Nesterova AV. Biofarmatsevticheskiye aspekty v razrabotke sostava i tekhnologii suppozitoriyev s metronidazolom. X Rossiyskiy natsional'nyy kongress: Chelovek i lekarstvo. Tez. dokl. M., 2003. s. 644. [in Russian].
24. Kravchenko VG, Dashchuk AM. Antibiotikorezistentnist' i mistsevi antiseptichni likars'ki zasobi yak medichna problema. Aktual'ni pitannya dermatologii, venerologii, i VIL/SNID infektsii: Zbirnik naukovikh prats'. Kh.: Vodniy spektr; 2018. s. 12-9. [in Ukrainian].
25. Salmanov AG. Antimikrobnaya rezistentnist' ta infektsii, asotsiyovani z medichnoyu dopomogoyu v Ukraini [monografiya]. Kiyv, 2015. 451 s. [in Ukrainian].

ФАРМАКОКІНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИСЕПТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ ЦИДИПОЛ ПРИ ПРОСТАТИТАХ

Кравченко В. Г., Іванов Л. В., Деримедведь Л. В., Щербак О. В.

Резюме. Удосконалення методів лікування простатитів є актуальним, адже безліч запропонованих засобів і способів терапії цієї недуги далеко не завжди досягають бажаних результатів у зв'язку з топографо-анатомічними особливостями залози і змінами її структур в процесі патології. Оскільки Цидиполу власти-

ве подолання тканинних бар'єрів, дослідження його ефективності при простатитах нам вважалося цілком доцільним.

Мета роботи – теоретично і експериментально обґрунтувати застосування Цидиполу в якості засобу лікування простатитів при ректальному введенні хворим, екстраполюючи раніше отримані авторами результати аналогічних досліджень по препарату нітазол, близький Цидиполу по хімічним, антибактерійним і фармакокінетичним властивостям.

Методи дослідження. Вивчення фармакокінетики препарату Цидипол проведено на 6 кроликах породи шиншила масою 2-2,5 кг, дослідження препарату в плазмі тварин проводились методом високочутливої газової хроматографії на апараті Хром-5. Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики за допомогою стандартних пакетів програм Statistica 7 for Windows, Microsoft Excel XP. При порівнянні результатів між групами використовували параметричний *t*-критерій Стьюдента для вибірок з нерівними дисперсіями. Виразовували середні величини і стандартне відхилення. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати і обговорення. Фармакокінетика Цидиполу характеризується повільним всмоктуванням і досить повільним виведенням циміналю із організму тварин. Ефективність локального способу введення Цидиполу прямо залежить від його ліпофільності і чітко виражених мембранотропних властивостей, які дають можливість препарату швидко дифундувати через численні мембрани клітин тканин. Значна кількість ПЕГ 400 в препараті Цидипол забезпечує циміналю максимальну біодоступність в тканини простати, прямої і товстої кишки.

Висновки. Виявлений характерний фармакокінетичний профіль і параметри фармакокінетики Цидиполу для ректального введення дають підстави вважати, що Цидипол володіє всіма властивостями лікарського засобу у формі супозиторіїв, мазів або густої рідини для лікування простатитів, хвороб прямої і товстої кишки.

Ключові слова: фармакокінетика, простатит, Цидипол, ректальне введення, супозиторії.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИСЕПТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ЦИДИПОЛ ПРИ ПРОСТАТИТАХ

Кравченко В. Г., Иванов Л. В., Деримедведь Л. В., Щербак Е. В.

Резюме. Совершенствование методов лечения простатитов является актуальной задачей, ибо множество средств и способов терапии этого недуга далеко не всегда достигают желаемого результата, что в большей мере связано с топографо-анатомическими особенностями предстательной железы и патологическими изменениями ее гистоструктур в процессе заболевания. Поскольку Цидиполу, с учетом его фармакокинетических свойств, доступно преодоление тканевых барьеров, экспериментальное исследование его терапевтической эффективности при простатитах было достаточно целесообразным.

Цель работы – обосновать теоретически и экспериментально перспективы использования Цидипола – препарата с широким спектром фармакологического действия для лечения простатитов при ректальном введении больным.

Методы исследования – фармакокинетические, при ректальном введении Цидипола подопытным животным (шесть кроликов), газовая и жидкостная хроматография, экстраполирование результатов на полученные ранее данные по исследованию препаратов, содержащих в составе, как и Цидипол, нитроксильную группу (циминаль и нитазол) при ректальном введении.

Результаты и обсуждение. Фармакокінетика Цидипола характеризується медленим всасуванням циміналя с периодом полуабсорбции препарата 1,1 час., $T_{\max} = 2.5$ час. и достаточно медленным выведением циміналя из организма животных ($T_{0.5} = 5.1$ часа, $K_{el} = 0.13$). Эффе́ктивность локального способа введения Цидипола прямо зависит от его липофильности и четко выраженных мембранотропных свойств, которые дают возможность препарату быстро диффундировать через многочисленные мембраны клеток тканей. Значительное количество ПЕГ 400 в препарате Цидипол обеспечивают циміналю максимальную биодоступность в ткани простаты, прямой и толстой кишки.

Выводы. Наличие характерного фармакокинетического профиля и параметров фармакокинетики Цидипола для ректального введения дают все предпосылки считать, что Цидипол владеет всеми свойствами лекарственного средства в форме суппозиторий, мази или густой жидкости для лечения простатитов, болезней прямой и толстой кишки.

Ключевые слова: фармакокінетика, простатит, Цидипол, ректальное введение.

PHARMACOKINETIC SUBSTANTIATION OF THE THERAPEUTIC EFFICACY OF ANTISEPTIC PREPARATION CYDIPOL IN TREATMENT OF PROSTATITIS

Kravchenko V. G., Ivanov L. V., Derimedved L. V., Shcherbak O. V.

Abstract. Improving the treatment of prostatitis is an urgent task, since many means and methods of treating this ailment do not always achieve the desired result, which is largely due to the topographic-anatomical features of the prostate gland and pathological changes in its gistostructures in the course of the disease. For Cidipol, taking into account its pharmacokinetic properties, it is possible to overcome tissue barriers, an experimental study of its therapeutic efficacy in prostatitis was quite reasonable.

Main goal of the research is to substantiate theoretically and experimentally the usage of Cidipol, a preparation with a broad spectrum of pharmacological activity for the treatment of prostatitis when applied rectally.

Research methods were pharmacokinetic, gas and liquid chromatography, with rectal application of Cidipol to laboratory animals (rabbits), with further extrapolating of the results of previously obtained data on the study of preparations containing, as well as Cidipol, nitroxyl group (Ciminal and Nitazol) at rectal application.

Results and consideration. The pharmacokinetics of Cidipol is characterized by slow absorption of ciminal with a semi-absorption period for 1.1 hours, $T_{max} = 2.5$ hours and rather slow removal of ciminal from animal's body ($T_{0.5} = 5.1$ hours, $Kel = 0.13$). The effectiveness of the local method of administration of Cidipol directly depends on its lipophilicity and well-marked membrane-forming properties, which enable the preparation to quickly diffuse through the numerous cell membranes of the tissues. A significant amount of PEG 400 in the drug Cidipol provides maximum bioavailability of ciminal in the tissue of the prostate, rectum and colon.

Findings. The specific pharmacokinetic profile and pharmacokinetic parameters of Cidipol for rectal application suggest that Cidipol has all the properties as a remedy in the form of suppositories, ointments or thick fluids for the treatment both prostatitis and colorectal diseases. Medicinal forms with Cidipol (suppositories, ointments, gels) can provide direct diffusion of pharmaceutical substance into the tissues of the prostate and the rectum mucus through the tissues of rectum mucous membrane, and not the systemic flow, based on the close proximity of the gland to the place of application of the drug. One can positively consider the prospects of the same dosage forms of Cidipol for the treatment of various cervicitis and vaginitis, including microbial-fungal. Cidipol should be considered as a holistic pharmaceutical system, in which there are no excipients, but there are only active ingredients that provide a significant contribution to the formation of the overall therapeutic efficacy of the complex.

Key words: pharmacokinetics, prostatitis, Cidipol, rectal administration, suppositories.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 21.11.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-148-151

УДК 616.857:615.2

Кривчун А. М.

ТОПІРАМАТ В ПРЕВЕНТИВНОМУ ЛІКУВАННІ МІГРЕНІ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

krivchun.anshelina@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР «Клініко-патогенетична оптимізація діагностики, прогнозування, лікування та профілактики ускладнених розладів центральної нервової системи, а також неврологічних порушень при соматичній патології» (№ державної реєстрації 0116U004190).

Вступ. Одним з найпоширеніших страждань сучасної людини є головний біль. Серед первинних головних болей найпоширенішою є мігрень [1]. За даними епідеміологічних досліджень, вона займає третє місце по розповсюдженості хронічних захворювань (страждає біля 14,7% людей) [2].

Мігрень викликає негативні соціально-економічні наслідки, пов'язані з тимчасовою непрацездатністю людей. Витрати на діагностику та лікування мігрени подібні до витрат при серцево-судинних захворюваннях [1,3,4,5].

Сучасні принципи терапії мігрени передбачають ефективне купірування мігренозних нападів і курсове профілактичне лікування [6,7]. І якщо в першому випадку досягнуто значних успіхів, то превентивне лікування мігрени досі залишається фрагментарним та суперечливим. Лише у 33% хворих з мігренню призначається адекватне профілактичне лікування [8]. Це спрямовує науковий інтерес щодо пошуку нових ефективних методів профілактичної терапії мігрени.

Переконливо доведено, що успішне превентивне лікування мігрени зменшує частоту і тяжкість цефалгічних нападів, сприяє скороченню кількості спожитих анальгетиків [9], запобігає трансформації епізодичного головного болю в хронічний, попереджує розвиток структурних змін у центральній нервовій системі [10], покращує якість життя пацієнтів [11].

Превентивну терапію проводять при частоті атак більш ніж 2 рази на місяць. На теперішній час, для вирішення питання превентивного лікування у лікаря-невролога є досить широкий вибір різних груп препаратів: β -адреноблокаторів, не стероїдних про-

тизапальних препаратів, антидепресантів, блокаторів кальцієвих каналів, мі релаксантів, антагоністів серотоніну, антиконвульсантів. З профілактичною ціллю доцільно використовувати один препарат, починаючи з мінімальної дози [1].

В останні роки в превентивному лікуванні мігрени все ширше застосовують протіепілептичні препарати (ПЕП) [12]. Механізми дії ПЕП при мігрені залишаються не до кінця з'ясованими. Передбачається вплив на нейротрансмісію в ноцицептивній системі [13], а також наявність нейропластичних властивостей, що дає підставу віднести ПЕП до нейромодуляторів [14], або нейростабілізаторів [15].

Застосування ПЕП в превентивному лікуванні мігрени було ініційовано коморбідністю мігрени і епілепсії (їх поєднання зустрічаються частіше, ніж кожне з захворювань окремо) [5]. Спільність клінічної картини мігрени й епілепсії (пароксизмальний перебіг) і терапевтична відповідь на одні й ті ж фармакологічні препарати дозволяють припустити наявність в обох нозологій подібних патогенетичних механізмів [16].

Серед ПЕП, як засобів превентивного лікування мігрени, останнім часом найбільший інтерес викликає топірамаат – сульфаматзамісний моносахарид, хімічна структура якого є відмінною від інших ПЕП [17]. У 2004 р. опубліковані результати трьох широкомасштабних плацебо-контрольованих досліджень (одне європейське і два північноамериканських), в ході яких вивчали ефективність і безпеку профілактичного лікування мігрени топірамаатом в дозах 50, 100 і 200 мг на добу. За даними досліджень, превентивна терапія топірамаатом в добовій дозі 100 мг знижує частоту та інтенсивність мігренозних атак, покращує якість життя пацієнтів [4,18,19]. Безумовною перевагою топірамаату є швидке (протягом першого місяця лікування) настання ефекту [20]. Разом з тим застосовується й більш низькі дози – 50 і 75 мг [4,21]. Усіма дослідниками рекомендується починати терапію з низьких доз з поступовим їх підвищенням [11].