

10. *Treatment of steroid dependent minimal change - nephrotic syndrome mycophenolate mofetil / B. Norona, M. Valentun, T. Gutierrez, M. Praga // Nefrologia. - 2004. - Vol. 24 (1). - P. 79-82.*

Резюме

Ермолаева М.В., Игнатенко Г.А. Сравнительная эффективность двух режимов индукционной терапии волчаночного нефрита.

В работе рассмотрены вопросы эффективности индукционных режимов у больных люпус-нефритом. Показано, что использование мопетила микофенолата является более эффективным по отношению к почечному синдрому и темпов достижения медикаментозной ремиссии. Такое лечение оказалось менее опасным с точки зрения активации вирусно-микробной микрофлоры и угнетения костномозгового кроветворения.

Ключевые слова: волчаночный нефрит, индукционная терапия, мопетил микофенолат.

Резюме

Ермолаева М.В., Игнатенко Г.А. Порівняльна ефективність двох режимів індукційної терапії вовчакового нефриту.

У роботі викладено питання ефективності індукційних режимів у хворих люпус-нефритом. Показано, що використання мопетилу микофенолату є ефективнішим по відношенню до ниркового синдрому і темпів досягнення медикаментозної ремісії. Таке лікування виявилось менш небезпечним з точки зору активації вірусно-мікробної мікрофлори і пригнічення кістковомозкового кроветворення.

Ключові слова: вовчаковий нефрит, індукційна терапія, мопетилу микофенолат.

Summary

Yermolaeva M.V, Ignatenko G.A. Comparative efficacy of two regimes of treatment inductive therapy of the lupus nephritis.

In the paper present the problems of effectiveness of induction regimens for patients of a lupus-nephritis. Present, that mopethyl micofenolat is more effective in relation to a renal syndrome and paces of reaching of medicamental remission. Such treatment has appeared less dangerous to activation of a virus-microbic microflora and depressing of a medullar hemopoiesis.

Key words: lupus nephritis, inductive therapy, mopethyl micofenolat.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.Д.Лук'яничук

УДК 615. 011:547.857.4

ВЛИЯНИЕ ДИХЛОРСУЛЬФАБЕНА НА ТЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АДЬЮВАНТНОЙ БОЛЕЗНИ

В.Е.Кашута

Национальный фармацевтический университет

Вступление

Воспалительный процесс в организме человека встречается при многих заболеваниях, что способствует росту числа заболеваний опорно-двигательного аппарата [9, 14]. Для купирования воспалительного процесса и болевого синдрома чаще всего используют стероидные и нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты [3, 10]. Двадцатый век ознаменовался внедрением в медицинскую практику новых нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Длительный прием неселективных НПВС связан с риском развития серьезных побочных действий - гастропатии, нефропатии, с ухудшением течения артериальной гипертензии, сердечно-сосудистой недостаточности, особенно у больных пожилого возраста [2, 5, 15]. Кроме того, при применении НПВП отмечается нежелательное взаимодействие с рядом препаратов (антикоагулянты, противоэпилептические, антигипертензивные средства, сердечные гликозиды (дигоксин), диуретики, часто используемых в лечении сопутствующей патологии [14]. НПВП обладают гепато- и нефротоксичностью, что может представлять опасность, особенно у детей [8], родители желая получить более быстрый и продолжительный обезболивающий результат завышают дозы парацетамола в 40% случаев [9, 11]. Даже при краткосрочном лечении, в том числе и при самолечении, нетяжелых болевых синдромов, ацетилсалициловая кислота может приводить к гепатитам, нарушению синтеза белков, регулирующих свертывание крови, и даже печеночной недостаточности [12].

В связи с этим, поиск новых противовоспалительных препаратов с низкой токсичностью остается актуальной проблемой современной фармакологии. В результате проведенного фармакологического скрининга производных акридина, бензойной и N-фенилантрапиновой кислот для доклинического изучения было отобрано соединение 38 - ?-(2?,4?-дихлорбензил)-гидразид-2-бром-5-сульфамонилбензойной кислоты (условное название дихлорсульфабен), с широким спектром фармакологической активности.

Для изучения некоторых сторон механизма действия были проведены исследования по изучению дихлорсульфабена влияния на течение хронического воспалительного процесса, близкого по патогенезу и морфофункциональным изменениям к воспалительным заболеваниям соединительной ткани инфекционно-аллергического генеза у человека.

В качестве модели воспалительного заболевания соединительной ткани использовали адьювантную болезнь, в основе которой лежит реакция гиперчувствительности замедленного типа и аутоиммунные механизмы с преимущественной локализацией патологического процесса в суставах и миокарде.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Украинской фармацевтической академии по проблеме "Фармация" (номер государственной регистрации 01860042142).

Целью исследования было изучение влияния дихлорсульфабена на течение воспалительного процесса при экспериментальной адьювантной болезни.

Материалы и методы исследования

Антиэкссудативный эффект дихлорсульфабена и вольтарена изучили на модели острого воспалительного отека, у животных с экспериментальным адьювантным артритом [6], вызванного субплантарным введением в заднюю лапку крысы 0,1 мл - 1% водного раствора формалина [1, 7].

Адьювантную болезнь моделировали на белых крысах линии Вистар 6-ти месячного возраста массой 210-230 г. Эксперимен-

тальный синдром вызывали субплантарным введением полного адьюванта Фрейда, который являлся взвесью убитой при 100°C вакцины БЦЖ в вазелиновом масле [95], с целью исследования инокуляции адьюванта в течение 28 дней. Лечебно-профилактический эффект учитывали по способности уменьшать отек лап, вторичные воспалительные изменения, периметр хвоста и нормализовать следующие гематологические показатели: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), изменения лейкоцитарной формулы, время свертывания крови; предотвращать деструктивные изменения тканей коленных и голеностопных суставов, а также способности уменьшать изменения миокарда.

Объем пораженной лапки измеряли онкометрическим методом. Гематологические показатели регистрировали трижды: исходный фон, на 14 сутки и на 28 сутки. Лейкоциты подсчитывали в камере Горяева, СОЭ определяли в аппарате Панченкова, время свертывания крови по Мас и Магро.

При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно с нормами и принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты хребетных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей [1].

Полученные результаты обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения "Windows-2000", электронных таблиц Excel.

Полученные результаты и их обсуждение

Проведенные исследования (табл. 1) показали, что у крыс контрольной группы максимальный отек пораженной лапки наблюдался на 10-е сутки после инокуляции адьюванта, что составило 28,2% по отношению к исходному значению объема. На 20-е сутки у животных данной группы наблюдались признаки воспаления голеностопного и коленного суставов, что выражалось в припухлости и гиперемии периартикулярных тканей, хромоте. Начиная с 10-12-х суток у животных отмечался полиартритный характер поражения суставов хвоста. У животных получавших дихлорсульфабен в дозе 3,2 мг/кг прирост

отека лапки снижался в 2,1 раза на 10-е и 20-е сутки, и составил 16% и 12,8% соответственно (табл. 1).

Таблица 1
Антиэкссудативная активность дихлорсульфабена и вольтарена на модели адьювантного артрита (n=7)

Серия опытов	Исходный объем лапы	Прирост объем лапы в мл (%), через		
		10 суток	20 суток	28 суток
Контроль	1,74 ± 0,11 (100%)	0,49 ± 0,08 (28,2%)	0,47 ± 0,07 (27,0%)	0,46 ± 0,09 (26,4%)
Дихлорсульфабен, 3,2 мг/кг	2,0 ± 0,12 (100%)	0,32 ± 0,07 (16,0%)	0,27 ± 0,08 (12,8%)	0,26 ± 0,06 (12,5%)
Вольтарен 8 мг/кг	1,93 ± 0,14 (100%)	0,36 ± 0,09 (18,6%)	0,31 ± 0,09 (16,1%)	0,21 ± 0,05 (10,8%)

Примечание: в табл 1-4 * - достоверность (p < 0,05) по отношению к контролю.

Дихлорсульфабен предотвращал проявление вторичных явлений экссудации, не наблюдались признаки артрита передних и контралатеральной задней лапок. Вольтарен, в дозе 8 мг/кг, достоверно изменял воспалительную реакцию пораженной лапки, однако по антиэкссудативному эффекту уступает дихлорсульфабену. В данной группе прирост объема лапки животных на 10-е, 20-е сутки составил 18,6% и 16,1% соответственно.

Существенные изменения гематологических показателей, наблюдались у животных с экспериментальной патологией, что свидетельствует о наличии в организме воспалительного процесса. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у животных данной группы возросла по сравнению с исходными значениями на 6,5 мм/час (табл. 2).

Таблица 2
Изменение скорости оседания эритроцитов при адьювантной болезни под воздействием дихлорсульфабена и вольтарена (n=7)

Серия опытов	Скорость оседания эритроцитов, мм/час		
	исходные значения	на 14-й день опыта	на 28-й день опыта
Контроль	2,9 ± 0,31	5,8 ± 0,37	9,4 ± 0,28
Дихлорсульфабен	2,2 ± 0,27*	2,1 ± 0,23*	3,6 ± 0,21*
Вольтарен	2,3 ± 0,19*	2,0 ± 0,21*	3,6 ± 0,23*

Значение СОЭ у леченных животных обеих групп находилось в пределах физиологической нормы на протяжении всего опыта. В контрольной группе животных наблюдался выраженный лейкоцитоз: общее количество лейкоцитов возросло на 14-е сутки, на $4,1 \cdot 10^9$ л, на 28-е сутки на $16,1 \cdot 10^9$ л (табл. 3).

При введении дихлорсульфабена и вольтарена колебания общего количества лейкоцитов были в пределах физиологической нормы (табл. 3).

Таблица 3
Изменение общего количества лейкоцитов при адьювантной болезни под воздействием дихлорсульфабена и вольтарена (n=7)

Серия опытов	Общее количество лейкоцитов, 10^9		
	исходный фон	на 14-й день опыта	на 28-й день опыта
Контроль	15,1 ± 0,92	19,2 ± 0,87	31,2 ± 0,97
Дихлорсульфабен	14,1 ± 0,91*	13,0 ± 0,72*	16,8 ± 0,78*
Вольтарен	14,2 ± 0,93*	12,6 ± 1,12*	17,0 ± 0,88*

Исходное время свертывания крови в контрольной группе животных составило 72,4 сек. На 14-е и 28-е сутки наблюдалось укорочение времени свертывания крови в 1,47 и 1,5 раза (табл. 4).

Таблица 4
Время свертывания крови у крыс с адьювантной болезнью при лечебно-профилактическом применении дихлорсульфабена и вольтарена (n=7)

Серия опытов	Время свертывания крови, с		
	исходный фон	на 14-й день	на 28-й день
Контроль	72,4 ± 4,32	49,2 ± 2,14	48,0 ± 1,38
Дихлорсульфабен	76,5 ± 3,18	90,8 ± 3,72**	94,8 ± 4,21**
Вольтарен	79,2 ± 2,17	81,0 ± 3,19*	88,1 ± 3,10*

Известно, что при воспалении изменяются гемостатические и реологические свойства крови [132, 133], в частности, за счет изменения белковых фракций крови, изменения активности калликреин-кининовой системы, увеличения содержания фибрина. Данные изменения вызывают укорочение времени свертывания крови. Лечебно-профилактическое применение дихлорсульфабена в опытах на крысах в дозе 3,2 мг/кг привело к незначительному, но достоверному удлинению вре-

мени свертывания крови на 28-е сутки и составило 12,3%. Вольтарен в дозе 8,0 мг/кг вызывал увеличение времени свертывания крови на 11,1%. У животных с адьювантной болезнью макроскопически в голеностопных суставах определяли выраженный отек периартикулярных тканей, повышенное количество синовиальной жидкости кровянистого цвета, выраженная гиперемия синовиальной оболочки.

На 20-е сутки у животных данной группы наблюдались признаки воспаления голеностопного и коленного суставов, что выражалось в припухлости и гиперемии периартикулярных тканей, хромоте. Начиная с 10-12-х суток у животных отмечался полиартритный характер поражения суставов хвоста. В группе леченной дихлорсульфабеном и вольтареном макроскопически сустав сохранял строение характерное для интактного.

На основании сравнительного анализа при применении дихлорсульфабена, патоморфологические изменения тканей, суставов и ультраструктурной организации миокарда, а также активности данного соединения на модели "paper disk", можно предположить, что терапевтический эффект реализуется за счет уменьшения пролиферативных процессов.

Выводы

1. Дихлорсульфабен в дозе 3,2 мг/кг у крыс с адьювантной болезнью снижал в 2,1 раза экссудативные явления в пораженной лапке, а на 28-е сутки вызывал удлинение времени свертывания крови. По антиэкссудативному эффекту дихлорсульфабен превосходит действие вольтарена.

2. Изменения общего количества лейкоцитов после курсового применения дихлорсульфабена и вольтарена были в пределах физиологической нормы.

3. Дихлорсульфабен является перспективным препаратом и нуждается в дальнейшем изучении своей безвредности с целью создания на его основе нового противовоспалительного препарата нестероидной структуры.

Литература

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [под ред. О.В. Стефанова]. - Київ : Авіцена, 2001. - С. 433-443.
2. Каратеев А.Е., Коновалова Н.Н. НПВП-ассоциирован-

ное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России // *Клин. медицина.* - 2005. - № 5. - С. 33-38.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая волна, 2009. - 1200 с.

4. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии / Е.Л. Насонов // *Лечащий врач.* - 2006. - № 2. - С. 50-53.

5. Рябкова А. Желудочно-кишечные кровотечения, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / А.Рябкова, Н.Шостак, Л.Малярова // *Врач.* - 2004. - № 4. - С. 26-27.

6. Саратиков А.С. Адьювантная болезнь (морфология, патогенез, экспериментальная терапия) / А.С. Саратиков, А.И. Венгеровский, Т.П. Пришеп. - Томск: Изд-во Томского гос. ун-та, 1983. - С. 103.

7. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. - М.: Медицина, 2000. - С. 308-328.

8. Сороцкая В.Н. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями / В.Н. Сороцкая, А.Е. Каратеев // *Научно-практическая ревматология.* - 2005. - № 4. - С. 34-37.

9. Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов / Н.В. Чичасова // *Российский медицинский журнал.* - 2005. - Т. 13, № 8. - С. 539-542.

10. Arrigoni-Martelli E. Pharmacology of free radical scavenging in inflammation / E. Arrigoni-Martelli // *Int. J. Tissue React.* - 1985. - Vol. 7, № 6. - P. 513-519.

11. Sachs C. Oral analgesics for acute nonspecific pain / C. Sachs // *Am. Fam. Physician.* - 2005. - Vol. 71. - P. 913-918.

12. Schmidt L.E. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury / L.E. Schmidt, K. Dalhoff // *Hepatology.* - 2005. - Vol. 41, № 1. - P. 26-31.

13. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users / D.Y. Graham, A.R. Opekun, F.F. Wilingham, W.A. Qureshi // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2005. - № 3. - P. 55-59.

14. Volans G. *Ibuprofen overdose* / G. Volans, J. Monaghan, M. Colbridge // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* - 2003. - Vol. 135. - P. 54-60.

15. Wilcox C.M. *Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs* / C.M. Wilcox, B. Cryer, G. Triadafilopoulos // *J. Rheumatol.* - 2005. - Vol. 32, №11. - P. 2218-2224.

Резюме

Кашута В.Е. Влияние дихлорсульфабена на течение воспалительного процесса при экспериментальной адьювантной болезни.

Проведено экспериментальное исследование влияния на течение воспалительного процесса при экспериментальной адьювантной болезни. Установлено, что дихлорсульфабен в дозе 3,2 мг/кг снижал в 2,1 раза экссудативные явления в пораженной лапке у крыс с адьювантной болезнью, а на 28-е сутки вызывал удлинение времени свертывания крови. По антиэкссудативному эффекту дихлорсульфабен превосходит действие вольтарена. Изменения общего количества лейкоцитов после курсового применения дихлорсульфабена и вольтарена были в пределах физиологической нормы.

Ключевые слова: дихлорсульфабен, воспалительный процесс, адьювантная болезнь.

Резюме

Кашута В.Е. Вплив діхлорсульфабена на перебіг запального процесу при експериментальній ад'ювантній хворобі.

Проведено експериментальні дослідження впливу діхлорсульфабену на перебіг запального процесу при експериментальній ад'ювантній хворобі. Встановлено, що діхлорсульфабен в дозі 3,2 мг/кг знижував в 2,1 раза екссудативні проявлення у враженій лапці у крыс з ад'ювантною хворобою, а на 28-й добі викликав збільшення часу згортання крові. По антиекссудативному ефекту діхлорсульфабен перевищує дію вольтарену. Загальна кількість лейкоцитів після курсового приймання діхлорсульфабену і вольтарену були в інтервалі фізіологічної норми.

Ключові слова: діхлорсульфабен, запальний процес, ад'ювантна хвороба.

Summary

Kashuta V.E. *Influence dichlorsulfabena on the course of inflammatory process in experimental adjuvant disease.*

An experimental study of the influence on the course of the inflammatory process in experimental adjuvant disease. Established that dichlorsulfaben at a dose of 3,2 mg/kg reduced to 2,1 times exudative phenomena in the affected hand in rats with adjuvant disease, and 28-th day caused lengthening of the time of blood clotting. By antiexudativ effect dichlorsulfaben exceeded that of voltaren. Changes in the total number of leukocytes after a course of dichlorsulfaben and voltaren were within the physiological norm.

Key words: dichlorsulfaben, inflammation, adjuvant disease.

Рецензент: д.мед.н., проф. О.П.Гудзенко

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

УДК 616.8(035)

АНТИДЕПРЕССАНТЫ В ТЕРАПИИ КОПУЛЯТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Ю.В. Кукурекин, И.В. Круть, Ж.Д. Лукина, Н.И. Бейда,
П.В. Будённый, М.И. Будённая

Луганская областная клиническая психоневрологическая
больница, областной психоневрологический диспансер
г. Антрацит,

Перевальская областная психоневрологическая больница,
Лисичанская областная психиатрическая больница

Введение

Антидепрессанты уже давно нашли применение в терапии сексуальных дисфункций психогенного генеза, сопровождающихся тревожными, депрессивными, навязчивыми состояниями [1,2,4]. В частности, используются они для лечения и профилактики депрессий и их рецидивов, а также тревожных расстройств, сочетающихся с копулятивными нарушениями. В целом, можно трактовать такого рода сочетанные патологические проявления как нарушения сексуального здоровья психогенного генеза.

Следует отметить, что название "нарушение копулятивной функции" или "копулятивная дисфункция" [9,13] отражает те или иные расстройства способности к половому контакту. При этом, практикующиеся ныне обозначения нарушенных всех фаз копулятивного цикла (полового акта) приобрели, почему-то, название "эректильная дисфункция". Из поля зрения врача, фактически, выпадают те расстройства, которые так часто встречаются в практике - снижение полового влечения, ускоренная эякуляция, слаженность оргазма. Сложившаяся сегодня практика врачевания нарушения сексуального здоровья привела к тому, что ряд врачей-специалистов вообще не обращают внимания на расстройства составляющих копулятивного цикла, уделяя внимание только эрекции. Вместе с тем, такой сексопатологический феномен, как ускоренная эякуля-

Актуальные проблемы фармації та фармакотерапії