DOI 10.29254/2077-4214-2018-3-1-145-88-91
УДК 615.279:615.015.5:616-057.786

Біленький Г. З., Макаренко О. В.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕНОСИМОСТІ НОВОГО ДЕТОКСИКАНТА У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)
olgamakarenko977@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри фармакології та клінічної фармакології на тему: «Системна фармакологія неопіоїдних анальгетиків та засобів медикаментозного захисту мозку в умовах патологічних станів» № ДР 0114U000935 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Вступ. Відомо, що проведення клінічних досліджень регулюється жорсткими вимогами фармацевтичних компаній та законодавством країни. Перебіг кожного дослідження контролюється органами державної влади та Глобальною радою безпеки GSK (GSB). Тому розробка та впровадження нових препаратів складається, принаймні, з трьох фаз [1].

Фаза I. Саме в цей період проводиться перша перевірка дії лікарського засобу на людині, зазвичай його дають невеликій групі здорових добровільних досліджуваних. Основним завданням фази I є переконатись в тому, що нові ліки не несуть загрози здоров'ю людини та впевнитись в тому, що ліки досягають цільової частини тіла і залишаються в організмі достатньо довго, щоб проявити терапевтичну дію або попередити захворювання.

Фаза II. Якщо фаза I пройшла успішно, буде проведено випробування серед пацієнтів, які мають захворювання, на лікуванні якого спрямований досліджуваний препарат. Метою цієї фази є визначити ефективність лікування чи запобігання захворювання та визначити відповідне дозування. На цьому етапі ефективність ліків може бути порівняння з групою хворих, які приймали плацебо.

Фаза III. Якщо результати дослідження II фази обнадійливі, розпочинається фаза III. Основними завданнями на даному етапі є перевірка переносимості та ефективності нового лікарського засобу, підтвердження ефективного дозування, визначення можливих побічних ефектів, збір даних про переваги лікарського засобу та співвідношення їх з наявними ризиками.

Одним із напрямків сучасної хірургії є зниження ендогенної інтоксикації в пред- та післяопераційний період, наприклад, при панкреатиті, перитоніті, механічній жовтяниці тощо [2]. Тому пошук нових детоксикантів на сьогодні є досить актуальною проблемою. Нова фіксована комбінація натрію гіпохлориту та таурину в експерименті показала виразні дектоксикуючі, антимікробні, ранозагоювальні властивості [3,4,5] з робочою назвою «Неореодез».

Тому, **метою** даної **роботи** була оцінка переносимості у здорових добровольців, оцінюючи дані лабораторного та інструментального обстеження, характеру суб'єктивних скарг, наявності і вираженості побічних реакцій фоні введення нової детоксикуючої комбінації – засобу гіпохлориту натрію сумісно з таурином.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідження включено 18 здорових добровольців, які перебували на стаціонарному спостереженні в лікувально-навчальному науковому підрозділі «Університетська клініка» ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» і дали письмову згоду на участь в дослідженні. У разі грубих порушень вимог протоколу або етичних норм проведення клінічних випробувань, виявлених в результаті інспекційних перевірок, дослідження могло бути перервано за рішенням ДЕЦ МОЗ України та комісії з питань етики. Всі випробовувані послідовно включалися дослідником на 3 групи по 6 чоловік. Пацієнти кожної з груп отримували досліджуваний препарат за різними схемами: *I група (n=6)*- досліджуваний препарат вводився в концентрації NaClO 300 мг/л, для чого стандартний 0,06% розчин змішували з фізіологічним розчином натрію хлориду в співвідношенні 1:1 (добова доза 60 мг NaClO). Препарат вводили по 200 мл один раз на добу протягом 3 діб; *II група* (*n=6*) – досліджуваний препарат вводився в концентрації NaClO 300 мг/л, для чого стандартний 0,06% розчин змішували з фізіологічним розчином натрію хлориду в співвідношенні 1:1. Препарат вводили по 200 мл двічі на добу через 12 годин протягом 3 діб (добова доза 120 мг NaClO) та *III група (n=6)* – Досліджуваний препарат вводився в концентрації NaClO 600 мг/л. Препарат вводили по 200 мл двічі на добу через 12 годин протягом 3 діб (добова доза 240 мг NaClO).

До та після інфузії новим детоксикантом проводили контроль і коригування концентрації глюкози в крові, згортання крові (тому що гіпохлорит Na має високу спорідненість до глюкози та фібриногену). Під час призначення і протягом 30 хвилин після інфузії випробуваний перебував під безпосереднім контролем лікаря. Варто було забезпечити можливість надання невідкладної допомоги в разі виникнення серйозної побічної реакції. Препарат вводили внутрішньовенно, крапельно, повільно зі швидкістю 20-40 кап/хв (приблизно 3-3,5 мл/хв).

Всі отримані дані оброблялися загальноприйнятими в медико-біологічних дослідженнях методами варіаційної статистики [6] з використанням програми статистичного аналізу AnalystSoft, StatPlus (версія 2006) [7]. Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M) та їх похибок (±m). Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин. Встановлення достовірності міжгрупових відмінностей проводилося за допомогою параметричного t-критерію Ст'юдента, критерію рангових сум Вілкоксона (Wilcoxon Rank-Sum test) та (за умов ненормального розподілення рядів) – з допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уітні.

Результати дослідження та їх обговорення. Всі пацієнти послідовно були розділені на 3 групи по 6 чоловік та за гендерною ознакою отримані наступні дані по групам: *I група* – чоловіків – 66,6% (n=4), жінок – 33,3% (n=2); II група – чоловіків – 50% (n=3), жінок – 50% (n=3) та *III група* – чоловіків – 66,6% (n=4), жінок – 33,3% (n=2). В дослідженні приймали участь добровольці віком від 19 до 35 років. Результати аналізу маси тіла та індексу маси тіла досліджуваних в групах показав коливання в I групі в межах вік 61 кг до 80 кг (72,8±7,11), в II групі від 58 кг до 77 кг (69,5±7,0) та в III групі від 60 кг до 83 кг (74,5±7,9). Для оцінки однорідності груп за віком, маси тіла та індексу маси тіла проведений однофакторний дисперсійний аналіз, а саме, перевірка правомірності використання дисперсійного аналізу була виконана за допомогою критерію Шапіро-Уілка за рівнем значимості 0,01, це дозволило визначити, що аналізу в рангах не потрібно, а групи є статистично рівними.

На етапі скринінгу проводився об'єктивний огляд випробовуваних, що включав аускультацію серця і легенів, пальпацію живота, огляд шкіри і видимих слизових, вимір ЧСС, АТ, температури тіла. Дані огляду показали, що гемодинамічні показники (ЧСС, АТ) у всіх випробовуваних обох груп перебували в межах вікової норми, температура тіла не була підвищена ні в одному випадку. При пальпації і перкусії живота не виявлено патології ні в одному випадку. При аускультації легких визначалося везикулярне дихання у всіх пацієнтів, включених у дослідження. За даними ЕКГ в спокої ні у одного з пацієнтів відхилень від норми не спостерігалося. У жодному разі при об'єктивному огляді не було виявлено патологічних змін, що перешкоджають участі випробуваного в дослідженні.

Також проводились загальний аналіз крові, оцінка біохімічних параметрів та аналіз сечовини. Отримані результати дозволили включити всіх 18 добровольців до дослідження нового інфузійного розчина з робочою назвою «Неореодез» за зазначеними схемами введення в 3-х групах добровольців.

Згідно Протоколу дослідження, до та після курсу введення дослідженого засобу у пацієнтів проводився біохімічний аналіз крові. Результати аналізу динаміки цих показників методами описової статистики приведені в **таблицях 1-3.**

Таблиця 1.

Оцінка методами описової статистики біохімічного аналізу крові в I групі

Параметр	Візит	N	Середня	Медіана	Стд. відхилення	Мін	Макс
АлАТ, ммоль/г · л	$T_{скринінг}$	6	0,29	0,31	0,060	0,23	0,36
	$T_{контроль}$	6	0,30	0,30	0,065	0,25	0,38
АсАТ, ммоль/г · л	$T_{скринінг}$	6	0,30	0,32	0,050	0,24	0,37
	$T_{контроль}$	6	0,31	0,30	0,054	0,20	0,38
Креатинін ммоль/л	$T_{скринінг}$	6	0,061	0,060	0,003	0,057	0,066
	$T_{контроль}$	6	0,065	0,064	0,004	0,058	0,070
Білірубін мкмоль/л	$T_{скринінг}$	6	12,87	12,7	1,705	10,6	15,5
	$T_{контроль}$	6	13,06	13,0	1,731	10,8	16,2

Таблиця 2.

Оцінка методами описової статистики біохімічного аналізу крові в II групі

Параметр	Візит	N	Середня	Медіана	Стд. відхилення	Мін	Макс
АлАТ, ммоль/г · л	$T_{скринінг}$	6	0,28	0,25	0,055	0,22	0,36
	$T_{контроль}$	6	0,27	0,27	0,060	0,23	0,35
АсАТ, ммоль/г · л	$T_{скринінг}$	6	0,29	0,30	0,062	0,21	0,39
	$T_{контроль}$	6	0,30	0,30	0,058	0,24	0,40
Креатинін ммоль/л	$T_{скринінг}$	6	0,063	0,061	0,005	0,059	0,068
	$T_{контроль}$	6	0,067	0,064	0,005	0,061	0,074
Білірубін мкмоль/л	$T_{скринінг}$	6	13,29	13,7	1,811	10,1	15,7
	$T_{контроль}$	6	13,85	13,8	1,734	16,73	13,8

Таблиця 3.

Оцінка методами описової статистики біохімічного аналізу крові в III групі

Параметр	Візит	N	Середня	Медіана	Стд. відхилення	Мін	Макс
АлАТ, ммоль/г · л	$T_{скриінг}$	6	0,32	0,33	0,063	0,22	0,39
	$T_{контроль}$	6	0,31	0,32	0,059	0,23	0,38
АсАТ, ммоль/г · л	$T_{скринінг}$	6	0,31	0,33	0,068	0,22	0,40
	$T_{контроль}$	6	0,32	0,32	0,064	0,23	0,41
Креатинін ммоль/л	$T_{скринінг}$	6	0,067	0,065	0,005	0,061	0,073
	$T_{контроль}$	6	0,063	0,064	0,005	0,057	0,071
Білірубін мкмоль/л	$T_{скринінг}$	6	13,81	13,6	1,944	11,2	16,8
	$T_{контроль}$	6	14,15	13,9	2,125	11,8	17,1

Таблиця 4.

Результати оцінки переносимості інфузійного розчину гіпохлориту натрію з таурином

Переносимість	група I (n=6)	група II (n=6)	група III (n=6)
Хороша	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)
Задовільна	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Незадовільна	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

За аналізом отриманих даних можна констатувати, що в процесі лікування не було виявлено статистично і клінічно значущих змін лабораторних показників біохімічного аналізу крові, що свідчить про хорошу переносимість застосовуваних препаратів і відсутності клінічно значущого впливу на функцію печінки. Схожа позитивна динаміка на фоні введення комбінації гіпохлориту натрію з таурином спостерігалась при оцінки аналізу сечі, показників згортаємості крові та рівня глікемії.

Отже, в ході проведення дослідження не було виявлено побічних реакцій / побічних явищ. У жодному разі не відзначалася поява місцевої або загальної

реакції на введення нового детоксиканта. Також не спостерігалося реакцій уповільненого типу, гіпертермічних реакцій, різких коливань гемодинамічних показників. Шкіра і видимі слизові залишалися чистими, периферичних набряків не спостерігалося, живіт при пальпації був м'який, безболісний. За час дослідження не відзначалося погіршення загального стану або загострення хронічних захворювань ні в одному випадку. При оцінці даних ЕКГ після проведеного курсу інфузії досліджуваного препарату не відзначено негативної динаміки ні в одному випадку.

З огляду на відсутність побічних реакцій / явищ, негативних змін даних лабораторного та об'єктивного обстеження переносимість інфузії гіпохлоритом натрію з таурином у всіх випадках була розцінена як хороша **(табл. 4).**

Висновок. Досліджуваний препарат з робочою назвою Неореодез, що представляє комбінацію гіпохлориту натрію з таурином, добре переноситься при призначенні здоровим добровольцям. Препарат не викликає побічних реакцій і побічних явищ, патологічних змін лабораторних показників крові та сечі, негативних змін гемодинамічних показників і даних об'єктивного огляду, можна рекомендувати для подальшого клінічного вивчення.

Перспективи подальших досліджень. Наступним етапом нашого дослідження заплановане вивчення клінічної ефективності та переносимості нового детоксиканта на фоні базисної терапії у пацієнтів з гострим панкреатитом.

Література

1. Lukianchuk Ye. Klinichni doslidzhennia v Ukraini: realii sohodennia ta perspektyvy na maibutnie. Apteka. UA. 2014;41(962). Dostupno: https://www.apteka.ua/article/309911 [in Ukrainian].
2. Bereznytskyi YaS, Fomin PD. Standarty orhanizatsii ta profesiino-oriientovani protokoly nadannia medychnoi dopomohy khvorym z nevidkladnoiu khirurhichnoiu patolohiieiu orhaniv zhyvota. Kyiv: Doktor-media; 2010. 470 s. [in Ukrainian].
3. Dronov SN. Detoksytsyruiushchye svoistva y ostraia toksychnost fyksyrovannoi kombynatsyy nyzkokontsentryrovannoho rastvora hypokhloryta natryia y tauryna, prednaznachennoi dlia parenteralnoho prymenenyia. Farmakolohiia i likarska toksykolohiia. 2014;4-5(40):32-9. [in Russian].
4. Mamchur VI, Dronov SM, Bilenkyi GZ. Vplyv vnutrishnovennoho vvedennia rozchynu «Neoreodez» na perebih eksperymentalnoho endotoksykozu ta otsinka reheneratyvnykh vlastyvostei zasobu za umov aplikatsiinoho zastosuvannia. Medychni perspektyvy. 2016;3:15-20. [in Ukrainian].
5. Ivanov VK, Belen'kiy GZ, Snezhko ZI. Dezyntoksykatsyonnyi ynfuzyonnyi rastvor «Neoreodez». Patent № 2488382, RU, MPK A61K. 07.02.12, published 27.07.13. [in Russian].
6. Lapach SN, Chubenko AV, Babych PN. Statystycheskye metody v medyko-byolohycheskykh yssledovanyiakh s yspolzovanyem EXCEL. Kyiv: Morion; 2001. 408 s. [in Russian].
7. Prohramma statystycheskoho analyza. WEB-resource. Dostupno: www.analystsoft.com/ru/ [in Russian].

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕНОСИМОСТІ НОВОГО ДЕТОКСИКАНТА У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ

Біленький Г. З., Макаренко О. В.

Резюме. Метою даної роботи була оцінка переносимості у здорових добровольців, оцінюючи дані лабораторного та інструментального обстеження, характеру суб'єктивних скарг, наявності і вираженості побічних реакцій фоні введення нової детоксикуючої комбінації – засобу «Неореодез». В дослідженні прийняли участь 18 добровольців 19-35 років.

Встановлено, що в ході проведення дослідження не було виявлено побічних реакцій / побічних явищ. У жодному разі не відзначалася поява місцевої або загальної реакції на введення досліджуваного препарату «Неореодез». Також не спостерігалося реакцій уповільненого типу, гіпертермічних реакцій, різких коливань гемодинамічних показників. Шкіра і видимі слизові залишалися чистими, периферичних набряків не спостерігалося, живіт при пальпації був м'який, безболісний. За час дослідження не відзначалося погіршення загального стану або загострення хронічних захворювань ні в одному випадку. При оцінці даних ЕКГ після проведеного курсу інфузії досліджуваного препарату не відзначено негативної динаміки ні в одному випадку.

З огляду на відсутність побічних реакцій / явищ, негативних змін даних лабораторного та об'єктивного обстеження переносимість лікування досліджуваним препаратом «Неореодез» у всіх випадках була розцінена як хороша.

В подальшому заплановане вивчення клінічної ефективності та переносимості «Неореодезу» на фоні базисної терапії у пацієнтів з гострим панкреатитом.

Ключові слова: Неореодез, здорові добровольці, І фаза клінічного дослідження.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕНОСИМОСТИ НОВОГО ДЕТОКСИКАНТА У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Беленький Г. З., Макаренко О. В.

Резюме. Целью данной работы была оценка переносимости у здоровых добровольцев, оценивая данные лабораторного и инструментального обследования, характера субъективных жалоб, наличия и выраженности побочных реакций фоне введения новой детоксицирующей комбинации – средства «Неореодез». В исследовании приняли участие 18 добровольцев 19-35 лет.

Установлено, что в ходе проведения исследования не было выявлено побочных реакций / побочных явлений. Ни в коем случае отмечалось появление местной или общей реакции на введение исследуемого препарата «Неореодез». Также не наблюдалось реакций замедленного типа, гипертермических реакций, резких колебаний гемодинамических показателей. Кожа и видимые слизистые оставались чистыми, периферических отеков не наблюдалось, живот при пальпации был мягкий, безболезненный. За время исследования не отмечалось ухудшение общего состояния или обострение хронических заболеваний ни в одном случае. При

оценке данных ЭКГ после проведенного курса инфузии исследуемого препарата не отмечено отрицательной динамики ни в одном случае.

Учитывая отсутствие побочных реакций / явлений, негативных изменений данных лабораторного и объективного обследования переносимость лечения исследуемым препаратом «Неореодез» во всех случаях была расценена как хорошая.

В дальнейшем запланировано изучение клинической эффективности и переносимости «Неореодеза» на фоне базисной терапии у пациентов с острым панкреатитом.

Ключевые слова: Неореодез, здоровые добровольцы, I фаза клинического исследования.

FEATURES OF THE NEW DETOXICANT TOLERANCE IN HEALTHY VOLUNTEERS

Bilenkyi G. Z., Makarenko O. V.

Abstract. One of the pharmacotherapy directions of modern surgery is the reduction of endogenous intoxication in the pre- and postoperative period, for example, in pancreatitis, peritonitis, mechanical jaundice, etc. Therefore, the search for new detoxicants is a very urgent problem of modern pharmacology. The new fixed combination of sodium hypochlorite and taurine with the working title “Neoreodez” showed detoxification, antimicrobial, wound healing properties in the experiment. That data subsequently led to the next step in research, namely, the establishment of drug tolerability and clinical efficacy.

The purpose of this work was to evaluate the drug tolerability of healthy volunteers by assessing the data of laboratory and instrumental examination, the nature of subjective complaints, the presence and severity of adverse reactions against the background of the introduction of the «Neoreodez». The study were involved 18 volunteers aged 19-35 years.

At the screening stage an objective examination of the volunteers was carried out, including auscultation of the heart and lungs, abdomen palpation, of the skin and visible mucous membranes examination, measurement of heart rate, blood pressure and body temperature. The examination data showed that the hemodynamic parameters (HR, BP) in all volunteers of both groups were within the age limit, the body temperature was not increased. At palpation and percussion of an abdomen it was not revealed pathology in any case. At the lung auscultation vesicular breathing was determined in all patients included in the study. According to the ECG at rest none of the patients was showed any abnormality. So, no pathological changes were detected that prevented the volunteers from participating in the study. A general blood test, an assessment of biochemical parameters and urea analysis were also performed. The obtained results enabled all 18 volunteers to be included in the study of a new infusion solution «Neoreodez». According to the indicated administration regimens of the «Neoreodez» volunteers were distributed to 3 groups.

It was established that no adverse reactions/side effects were detected during the study. In no case there was a local or general reaction to the introduction of the study drug «Neoreodez». Also, there was not observed delayed hypersensitivity reactions, hyperthermic reactions, sharp fluctuations in hemodynamic parameters. The skin and visible mucous membranes remained clean, peripheral edema was not observed, the abdomen was soft and painless when palpated. During the study, there was no worsening of the general condition or exacerbation of chronic diseases in any case. When assessing ECG data after the infusion of the study drug, there was no negative dynamics in any case.

Considering the absence of adverse reactions/side effects, the absence of negative changes in laboratory and objective data, tolerability of treatment with the drug “Neoreodez” was in all cases regarded as good.

In the future, it is planned to study the clinical efficacy and tolerability of the “Neoreodez” in a background of basic therapy in patients with acute pancreatitis.

Key words: Neoreodez, healthy volunteers, phase I of clinical trial.

Рецензент – проф. Дев’яткіна Т. О.

Стаття надійшла 22.08.2018 року