

---

---

# ДИСКУСІЯ

---

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-15-19

УДК 615.28.015:616.65-002-085

<sup>1</sup>Кравченко В. Г., <sup>2</sup>Іванов Л. В., <sup>3</sup>Щербак О. В.

## ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ ПРОСТАТИТІВ І ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПРОСТАТИ ЦИДИПОЛОМ З ПОЗИЦІЙ НОВИХ ДАНИХ ПРО МЕТАБОЛІЗМ ЦИМІНАЛЮ В ОКСИД АЗОТУ (NO) І ДОСЯГНЕННЯХ NO-ТЕРАПІЇ

<sup>1</sup>Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

<sup>2</sup>Інститут хімії поверхні НАНУ (м. Київ)

<sup>3</sup>Харківська 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 уrogenітального трихомоніазу та інших негонорейних тропідних і хронічних уретритів», № державної реєстрації 0193 U034086.

**Вступ.** В останні два десятиріччя феномен оксиду азоту (NO) активно розглядається в якості потужного, хоч і не до кінця з'ясованого медико-терапевтичного резерву при лікуванні багатьох захворювань. Ранні експерименти Л. Ігнарро з циклічним гуанілмонофосфатом (цГМФ) привели до відкриття в 1992 році релаксуючого впливу молекули оксиду азоту (NO) на гладком'язові клітини судинної стінки. Він першим виявив, що механізм вазодилатуючого ефекту нітрогліцерину і інших нітросполук, похідних нітритів і нітратів реалізується через їх метаболізм в NO і наступну стимуляцію синтезу ГМФ в гладком'язових клітинах судин. Це призвело до не менш важливого відкриття властивості NO пригнічувати агрегацію тромбоцитів. В 1998 р. Р. Фуршготту, Л. Ігнарро і Ф. Мьюреду за роботи по з'ясуванню механізмів, пов'язаних з участю NO, присуджено Нобелівську премію [1-4]. Оксид азоту безперервно виробляється в організмі людини і тварин ферментативним шляхом за участі NO-синтаз (NOS) і виконує функції універсального регулятора різноманітних біологічних і фізіологічних процесів. Розмаїття ефектів оксиду азоту зумовлено утворенням фізіологічно активних метаболітів NO у взаємодії з різними молекулярними мішенями. Доведено, що нітросполуки, що мають NO<sub>2</sub> групу (наприклад, лікарська субстанція циміналь), а також нітрити і нітрати в організмі метаболізують і перетворюються в оксид азоту NO. Значення ендogenous NO при запаленні пов'язане з антимікробним ефектом, стимуляцією макрофагів і індукцією цитокінів, Т-лімфоцитів і низки імуноглобулінів, взаємодією з кисневими радикалами, впливом на мікроциркуляцію [5-11]. Дослідження останніх років свідчать, що ендogenous оксид азоту є надважливим чинником неспецифічної резистентності макроорганізму при внутрішньоклітинних інфекціях. Доказом тому є досліді, в яких пригнічення синтезу NO в клітинах макроорганізму стимулювало розмноження збудників і загострювало перебіг експериментальних інфекцій. Дефіцит NO всередині фагоцитуючих клітин – одна із головних причин незавершеності фагоцитозу і розмноження мікроорганізмів всередині фагоцитів [12]. Застосування NO в медицині тепер

відбувається шляхом введення донорів NO, індукторів NOS або інгаляцією газоподібного NO. В останні роки запропоновано метод екзогенного направлення NO-містких газових потоків через ендоскопічні прилади, дренажі і пункційні голки, що на думку авторів, значно розширює перспективи NO-терапії для лікування виразково-некротичних, запальних, гіперпластичних процесів у кишківнику, шлунку і простаті [13,14]. Установлено, що NO дифундує не тільки через раньову поверхню, а і через неушкоджену шкіру, слизові оболонки, рогівку і склеру ока, що відкриває нові можливості впливів NO-містких газових потоків на глибоко розташовані уражені тканини при хронічних запальних, склеротичних і інших патологічних процесах [1,15-17]. Пропонується дослідження утворення NO в простатичній частині уретри в якості маркера запалення простати, яке підтверджує доцільність замірів продукції NO для визначення категорій простатиту [18]. Аналіз літератури показує, що хоча багато аспектів механізму дії NO до кінця не вивчені, а інколи суперечливі, сприяють з'ясуванню багатьох фундаментальних проблем біології і мають велике практичне значення для медицини [13]. Ми вважаємо, що отримані новітні дані про роль NO в фармако-терапевтичних процесах спонукають повному підходити до трактування механізмів успішної дії окремих лікарських засобів.

Лікарський препарат з фармакологічною назвою Цидипол, розроблений в УМСА, як відомо, первинно призначався для профілактики венеричних хвороб і лікування уrogenітального трихомоніазу [19-21], але в останні роки викликає жвавий інтерес у дослідників і практикуючих лікарів щодо його використання в терапії більш широкого кола захворювань [22-26]. Цидипол являє собою комбінований препарат у вигляді розчину пара-нітро-альфа-хлоркоричного альдегіду (циміналь) в димексиді і поліетиленгліколі 400 (ПЕГ 400), в якому циміналь є головним активним фармакологічним інгредієнтом (гАФІ). Це густа прозора рідина від слабо до темно-жовтого кольору із мало вираженим специфічним запахом. Важливою особливістю Цидиполу є його властивість не осаджуватися в білковому середовищі і доволі низький ступінь токсичності, оцінюваний як практично нетоксичний препарат [20,27].

**Мета роботи** – аналіз не тільки можливого позитивного впливу метаболіту циміналю NO в препараті Цидипол на його фармакокінетичний профіль, а і з врахуванням новітніх поглядів на феномен NO про-

аналізувати його вірогідний вплив на різноманітні види фармакологічної активності при ректальному введенні для лікування простатитів. Це б зумовило значне підвищення оцінки ефективності препарату Цидипол і розширити спектр його фармакологічного впливу в поєднанні з NO при лікуванні, як простатитів, так і інших патологічних проявів в прямій кишці.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Запропоноване нами в попередньому дослідженні [28] використання ректального введення препарату Цидипол для лікування простатитів ґрунтувалось на ретельній екстраполяції особливостей фармакокінетики двох низькомолекулярних, ліпофільних, антимікробних лікарських речовин (ЛР)-циміналю і нітазолу, що містять в своїй молекулі нітрокисльну групу. Це дало можливість визначити основні характеристики антимікробної лікарської субстанції, способу введення препаратів, фармакокінетичного профілю і параметрів фармакокінетики, складу фармацевтичних допоміжних речовин і виду лікарської форми для передбачуваного успішного лікування простатитів. Ефективність накопичення ліпофільних ЛР в тканині передміхурової залози протягом 1 год. обумовлюється близькістю розташування ПЗ і місця нанесення Цидиполу (2-3 мм), при якій ліпофільна ЛР напряму дифундує в тканину простати через мембрани клітин тканини.

З погляду на фармакокінетику Цидипол виявився унікальним препаратом, оскільки при його ректальному застосуванні в плазмі крові одночасно присутній антимікробний (ГАФІ)- циміналь і його метаболіт-вазодилататор NO, який збільшує біодоступність циміналю в системний кровоплин і в прилеглі тканини в процесі його метаболізму. Присутність у крові і патологічно змінених прилеглих тканинах (уретра, тканини простати і прямої кишки) вазодилататора і дезагрегатора тромбоцитів NO дає можливість препарату швидко і ефективно проникати циміналю і метаболіту NO у означені субстрати і реалізувати свою фармакологічну дію. Головним джерелом і місцем утворення NO в організмі людини є ендотелій, загальна маса якого в тілі людини сягає 1,5 кг. Ендотелій постійно продукує невеликі кількості NO (так званий базовий фон, а при різних несприятливих впливах-механічних, хімічних, бактерійних або вірусних-синтез NO значно підвищується), дія його дуже швидка – початок розслаблення гладких м'язів відбувається через 10 сек. після додавання NO в культуру ізольованих кровеносних судин [8]. Метаболізм циміналю при ректальному введенні Цидиполу розпочинається з перших хвилин внаслідок ефекту першого проходження циміналю через печінку за допомогою воротної вени [29]. При цьому значна частина циміналю, всмоктуючись в прилеглі тканини, запускає ферменти синтази, продукуючи NO в судинах, тканинах і органах малого тазу. Характерно, що в інструкціях по застосуванню препаратів амінокислоти аргініну для бодибільдінгу (проліки для синтезу NO в організмі) указують, що препарат приймається за 15 хв. до силових вправ. Тобто, час утворення NO в організмі короткий і складає біля 15 хв. Відомо [30], що концентрація ЛР в системному кровоплині відповідає рівнянню, яке відповідає різниці двох експонент – висхідної (всмоктування) і спадної (елімінація). На стадії всмоктування ЛР її константа ( $K_{01}$ ) перевищує константу елімінації ( $K_{e1}$ ) і концентрація ЛР в крові зростає по експоненті, а на стадії елімінації  $K_{e1}$  перевищує  $K_{01}$

і крива спадає по експоненті. При максимальному розподіленні і максимальному накопиченні ЛР ( $C_{max}$  і  $T_{max}$ ) ці константи рівні. Достатньо швидка поява метаболіту NO в системному кровоплині при ректальному введенні Цидиполу приводить до судинорозширювального ефекту в усіх органах, в тому числі органах малого тазу, де гемодинаміка і мікроциркуляція порушені внаслідок запалення тканин і деструктивних процесів. Це призводить до наступного помітного збільшення концентрації циміналю в системному кровоплині (центральна камера), підвищення рівня висхідної гілки фармакокінетичної кривої Цидиполу, пролонгації процесу всмоктування циміналю, збільшенню  $C_{max}$  і вірогідному зміщенню  $T_{max}$  в більш пізній термін. Всі ці процеси відображені на **рисунок** – схемі вірогідного впливу метаболіту NO на фармакокінетичний профіль Цидиполу. На відміну від інших препаратів, Цидипол при ректальному введенні демонструє більш широкий і розтягнений у часі фармакокінетичний профіль з  $T_{max}=2.5$  год., що в контексті судинорозширювальної дії метаболіту NO можна пояснити не тільки високою ліпофільністю і мембранотропністю циміналю, а і присутністю метаболіту вазодилататора NO в організмі. Ми допускаємо, що фармакокінетичний профіль препарату Цидипол при відсутності в плазмі метаболіту NO мав би усічений вигляд – зменшення значень концентрацій циміналю на висхідній гілці кривої, зменшення значення  $C_{max}$  і автоматичного зниження рівня елімінації циміналю (**рис.**).

*Комплексна місцева і системна дія Цидиполу і його метаболіту NO на організм при лікуванні простатитів і доброякісної гіперплазії простати (ДГПЗ)*

На сучасному етапі при лікуванні хронічних простатитів і гіперпластичних процесів простати використовують велику кількість лікарських засобів, схем і методів, які не завжди дають бажані результати [31-33]. Не зупиняючись на детальній характеристиці і оцінці їх терапевтичної дії, зазначимо лише, що всі вони, напевно, мають свої переваги і недоліки і, звичайно, мають право бути використовуваними в практичній урології. А переваги лікування простатитів Цидиполом полягають в наступному: а) достатньо високій ліпофільності і мембранотропності ГАФІ-циміналю і препарату Цидипол, як єдиного цілого з оптимальними розчинниками і пенетраторами (димексид і ПЕГ400), для ефективного і довготривалого накопичення ГАФІ в терапевтичних концентраціях в тканині передміхурової залози шляхом його безпосередньої дифузії в тканину залози; ефективному накопиченню сприяє близькість залози від місця нанесення препарату; б) наявністю характерного фармакокінетичного профілю і параметрів фармакокінетики для ректального введення ГАФІ – повільного всмоктування і повільного виведення, значного об'єму розподілення  $V_p$  (3600 мл) і тривалого утримування в організмі [18], що в контексті судинорозширювальної дії метаболіта NO можна пояснити не тільки ліпофільністю і мембранотропністю циміналю, але і присутністю його метаболіту- вазодилататора NO в організмі. В клінічній урології паралельно з проблемою простатитів існує інша, не менш важлива – лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). За узагальненою аналітично-літературною інформацією, ДГПЗ на підставі аутопсій виявляється у 30% чоловіків віком 40-50 років, у 65% – віком

51-60 років і 80-90% чоловіків віком 70-80 років [33]. В комплексному консервативному їх лікуванні нині найчастіше використовують 4 головних групи лікарських засобів – фінастериди (проскар, пенестер, простан), альфа-адреноблокатори (тамсулозин, кардура, зоксон), препарати з гормональною активністю (антиандрогени, гестагени і т.і.) та фітопрепарати (здебільшого збагачені фітостеролами, флавоноїдами, фітоестрогенами, тощо). Дія фінастеридів ґрунтується на специфічній інгібіції 5-альфа-редуктази 2 типу – внутрішньоклітинного ферменту, що перетворює тестостерон в більш активний андроген дигідротестостерон. Альфа-адреноблокатори сприяють покращанню уродинаміки і зменшенню симптомів гіперплазії за рахунок селективної блокади альфа1-адренорецепторів, які допомагають розслабити м'язову строму в простаті і шийці сечового міхура. Варто зазначити, що при ректальному введенні Цидиполу метаболіт NO також розслабляє гладку мускулатуру ендотелію судин органів і тканин малого тазу, а осмотично активний компонент препарату ПЕГ400 за рахунок дегідратації клітин простати здатний структурувати пухкі і гіперпластичні тканини залози. Окрім цього, препарат Цидипол, що містить у своєму складі більше 90% ПЕГу 400, при ректальному введенні при дифузії в тканини спроможний ефективно витіснити (блокувати) будь-який гормон стероїдної структури (зокрема, дигідротестостерон) із мембран клітин тканин простати, перешкоджаючи процесу збільшення її розмірів. Це підтверджується тим, що при вивченні нами раніше спорідненості поліетиленгліколів (ПЕГ) до мембран модельних клітин із фосфатидилхоліну ліпосом, інтактних клітин мітохондрій і еритроцитів людини методом спінових зондів [34] встановлено, що введені у завис клітин ПЕГі витіснили мічені стероїди різноманітної структури із мембран у воду. Як правило, 15% ПЕГ1500 і 25% ПЕГ400 витіснили всі спін-мічені стероїди із ліпідів мембран модельних і інтактних клітин.

Підсумовуючи, перерахуємо головні типи фармакологічної дії Цидиполу і його метаболіту NO при лікуванні простатитів і ДГПЗ:

1. Метаболіт NO при запаленні простати забезпечує стимуляцію макрофагів і індукцію цитокінів, Т-лімфоцитів і низки імуноглобулінів, взаємодіючи з кісневими радикалами, впливає на мікроциркуляцію в малому тазу і цитопротекторну дію, забезпечує розрідження крові за рахунок потужної дезагрегації тромбоцитів.

2. За рахунок антимікробної дії циміналю і регуляції рівня медіаторів запалення в тканинах за допомогою NO циміналю є цілком об'ясним позитив-

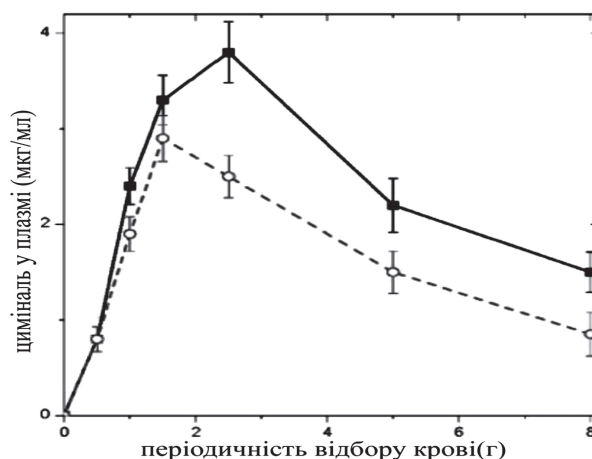


Рис. Схема вірогідного позитивного впливу метаболіту NO на фармакокінетичний профіль препарату Цидипол. Пунктиром позначена уявна крива Цидиполу при відсутності в плазмі метаболіту NO.

ний вплив Цидиполу на зниження рівня запалення в простаті.

3. Пенетраційна дія димексиду і осмотично активного ПЕГ400 Цидиполу сприяє збільшенню проникності мікробних оболонок, зменшує набряк, виводить зайву рідину із клітин простати, здатна витіснити дигідротестостерон із гіперплазованої простати, перешкоджаючи процесу збільшення її розмірів, проявляючи репаративний вплив на ушкоджені простатичні тканини.

4. Судинорозширювальна дія NO циміналю здатна забезпечувати постачання тканинам кисню і відігравати роль в забезпеченні виникнення і подальшій підтримці ерекції статевого органу чоловіків в процесі статевого акту.

**Висновки.** По фармакокінетичним і фармакологічним властивостям препарат Цидипол у поєднанні з його метаболітом NO повністю відповідає сучасним лікарським засобам для лікування простатитів і ДГПЗ. З врахуванням різного ступеню токсичності і побічних ефектів сучасних препаратів даного призначення, практично нетоксичний Цидипол можна умовно назвати «екологічно чистим» лікарським засобом лікування простатитів і ДГПЗ, який винахідливо і потужно спроможний використовувати внутрішні резерви організму людини.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у розробленні лікарських форм Цидиполу у вигляді супозиторіїв і мазей з метою отримання дозволу на проведення обмежених клінічних випробувань препарату і його метаболіта NO для лікування простатитів і ДГПЗ.

### Література

1. Kuznetsova VL, Solovyeva AG. Oksid azota: svoystva, biologicheskaya rol, mekhanizmy deystviya. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015;4. Dostupno: <http://www.science-education.ru/> [in Russian].
2. Furchgott R, Zawadzki J. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980;288:373-6.
3. Furchgott RF, Jothianandan D. Endothelium-dependent and independent vasodilation involving cyclic GMP: relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light. Blood Vessels. 1991;28:52-61.
4. Ignarro LG, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci USA. 1987 Dec;84(24):9265-9.
5. Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frölich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. Circulation. 1997 Apr 15;95(8):2068-74.
6. Bode-Boger SM. Effect of L. arginine supplementation on NO production in man. European Journal of Clinical Pharmacology. 2006;62(13):91-9.
7. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L. Arginine. Lancet. 1991;338:1546-50.

8. Hon WM, Lee WH, Khoo HE. Nitric oxide in liver diseases. *Annals of the New York Academy of sciences*. 2002;962:278-95.
9. Kataoka H, Otsuka F, Ogura T, Yamauchi T, Kishida M, Takahashi M, et al. The role of nitric oxide and the rennin-angiotensin system in salt-restricted Dahl rats. *H Am J Hypertens*. 2001;14(3):276-85.
10. Kurioka S, Koshimura K, Sugitani M, Murakami Y, Nishiki M, Kato Y. Analysis of urinary nitric oxide metabolites in healthy subjects. *Endocr. J.* 1999;46(3):421-8.
11. Tomomi G, Masataka M. Nitric oxide and endoplasmic reticulum stress. *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology*. 2006;26:1439-40.
12. Vinogradov NA. Antimikrobnyye svoystva okisi azota i regulyatsiya yeye biosinteza v makroorganizme. Dostupno: <http://nature.web.ru/> [in Russian].
13. Vyrenkov YuYe, Yesipov AV, Musailov VA, Moskalenko VV, Shyshlo VK, Povalyayev AV. Primeneniye monooksida azota v khirurgicheskoy praktike. *Fizioterapiya, balneologiya, reabilitatsiya*. 2014;1:37-44. [in Russian].
14. Yefimenko NA. Rukovodstvo po primeneniyu apparata «Plazon» v khirurgicheskoy praktike. M.; 2003. 96 s. [in Russian].
15. Esipov AV, Lazarev AB. Primeneniye NO-terapii v lechenii bolnykh fibroplasticheskoy induratsiyey polovogo chlena (bolezn Peyroni). *Sbornik tezisov XXXIX nauchno-prakticheskoy konferentsii vrachey 5 TSVKG VVS*. 2008 May. s. 114-8. [in Russian].
16. Marakhonich LA, Pekshev AV, Yefimenko NA, Moskalenko VI. Perspektivy razvitiya plazmennoy khirurgii v voyennoy meditsine. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal*. 2008;4:32-5. [in Russian].
17. Moskalenko VI, Yesipov AV, Koridze AD, Neshchasnyy AG, Volkov AN, Moskalenko VV. Limfaticeskaya terapiya v voyennoy meditsine. *Vestnik limfologii*. 2008;1:11-7. [in Russian].
18. Hosseini A, Herulf M, Ehrén I. Measurement of nitric oxide may differentiate between inflammatory and non-inflammatory prostatitis. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2006;40(2):125-6.
19. Kravchenko VH, Kravchenko AV. Informatsiynyy lyst pro novovvedennyya v systemi okhorony zdorov'ya: «Sposib likuvannya urohenitalnoho trykhomoniozu u zhinok». K.; MOZ U. Protokol № 3, 22.02.96. [in Ukrainian].
20. Kravchenko VG. Razrabotka sredstv i usovershenstvovaniye metodov individualnoy profilaktiki venericheskikh bolezney [dissertatsiya]. M.; 1985. 326 s. [in Russian].
21. Patent SSHA № 801, 444, Jan. 31, 1989. «Sredstvo dlya yndyvidualnoy profylaktyky venerycheskykh bolezney y lechenyya urohenitalnoho trykhomoniozu». Patent Ukrainy № 104, 1992 r.; Patent Ros. Federatsyy № 1637807, 1993 h.; Patent Ukrainy № 112956, 10.11.2016: «Antyseptychnyy likarskyi zasib z shyrokym spektrom farmakolohichnoyi diyi». [in Ukrainian].
22. Bezshapochnyy SB, Kravchenko VH, Hryshyna IS. Mikozy zovnishnoho vukha ta yikh ratsionalne likuvannya. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob*. 2017;2:22-8. [in Ukrainian].
23. Horbuntsov VV, Kravchenko VH. Lokalna terapiya kombinovanykh malaseziyno-piohennykh urazhen volosystoyi chastyny holovy. *Materialy XV1 zyzdu Vseukrayinskoho likarskoho tovarystva. Kyiv*; 2017. s. 67. [in Ukrainian].
24. Kozak NV, Henyk BL, Torous IM, Prysyzhna SI. Tsydydol v kompleksniy terapiyi istynnoyi mikhurnytsi. *Mater. Vseukrayinskoyi naukovo-praktychnoyi konfer. molodykh uchenykh «Medychna nauka v praktyku okhorony zdorov'ya»*. Poltava; 2017. s. 27. [in Ukrainian].
25. Lebedyuk MM, Kravchenko VH, Zapolskyi EM, Lebedyuk KM. Eksperymentalne obgruntuvannya i klinichna otsinka protyvirusnykh vlastyivostey tsydydola-antyseptychnoho likarskoho zasobu z shyrokym spektrom farmakolohichnoyi diyi. *Ukrayinskyi zhurnal dermat., venerol., kosmetol.* 2017;1(63):99-105. [in Ukrainian].
26. Litvin OS, Dashchuk AM, vynakhidnyky. Sposib likuvannya vuhrovoyi khvoroby u stadiyi zahostrennya, poyednanoy iz dysbiozom kyshechnyku. Patent Ukrainy na vynakhid 27.11.2017. 5 s. [in Ukrainian].
27. Kravchenko VG, Khadzhay Yal, Lukashov SV, Levchenko VV. Eksperimentalnaya otsenka ostroy toksichnosti tsydydola – preparata dlya individualnoy profilaktiki venericheskikh bolezney. *Dermatologiya i venerologiya*. K.: «Zdorov'ya». 1988;23:94-7. [in Russian].
28. Kravchenko VH, Ivanov LV, Derymedved LV, Shcherbak OV. Farmakokinetichne obgruntuvannya terapevtichnoyi efektyvnosti antyseptychnoho preparata Tsydydol pry prostatyakh. *Visnyk problem biolohiy i medytsyny*. 2018;4(2):143-8. [in Ukrainian].
29. Dorovskikh VA, Batalova TA, Sergiyevich AA, Urazova GE. Oksid azota v khimii, biologii i meditsine. *GOU VPO «Amurskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya» Federal'nogo agentstva po zdravookhraneniyu i sotsial'nomu razvitiyu RF, Blagoveshchensk*. 2007. 41 s. [in Russian].
30. Likhtenshteyn GI. Metod spinovykh metok v molekulyarnoy biologii. *Moskva: Nauka*; 1974. 256 s. [in Russian].
31. Arnoldi EK. Khronicheskyy prostatit: problemy, opyt, perspektivy [monografiya]. Rostov na D.: «Feniks»; 1999. 320 s. [in Russian].
32. Shchetinin VV, Zotov YeA. Prostatit [nauchnaya monografiya]. M.: Meditsina; 2003. 488 s. [in Russian].
33. Yakovleva LV, Muzyka NYa. Dobroyakisna hiperplaziya peredmikhurovoyi zalozy, diahnozyka i likuvannya (ohlyad literatury). *Klinichna farmatsiya*. 2009;13(4):65-70. [in Ukrainian].
34. Ivanov LV. Izucheniye vzaimodeystviya nekotorykh gidrofilnykh nevodnykh rastvoriteley s biomembranami razlichnykh kletok metodami spinovykh i fluorestsentykh zondov. *Farmakom*. 1999;2:45-7. [in Russian].

### **ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ ПРОСТАТИТІВ І ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПРОСТАТИ ЦИДИПОЛОМ З ПОЗИЦІЙ НОВИХ ДАНИХ ПРО МЕТАБОЛІЗМ ЦИМІНАЛЮ В ОКСИД АЗОТУ (NO) І ДОСЯГНЕННЯХ NO-ТЕРАПІЇ** **Кравченко В. Г., Іванов Л. В., Щербак О. В.**

**Резюме.** Мета даної роботи – аналіз не тільки можливого позитивного впливу метаболіту циміналю NO в препараті Цидипол на фармакокінетичний профіль, а і вплив його NO на різні види фармакологічної активності при ректальному введенні. Це б зумовило значне підвищення оцінки ефективності препарату і розширило спектр його фармакологічного впливу в поєднанні з NO при лікуванні, як простатитів, так і інших патологічних проявів в прямій кишці.

**Результати і обговорення.** Після ректального введення Цидиполу виявлено досить швидко появу метаболіту NO в системному кровоплинні, що зумовлює судинорозширювальний ефект в органах малого тазу і подальше помітне збільшення концентрації циміналю в системному кровоплинні (центральна камера). Встановлено також підвищення рівня висхідної гілки і пролонгацію процесу всмоктування циміналю, збільшення перебування препарату в патологічно змінених тканинах із проявленням протизапальної, репаративної і антиандрогенної дії.

**Висновки.** Препарат Цидипол виявився унікальною фармацевтичною системою, оскільки при його ректальному застосуванні в плазмі крові одночасно присутній антимікробний АФІ циміналь і його метаболіт – вазодилататор і дезагрегатор тромбоцитів NO, який збільшує біодоступність циміналю в системний кровоплин і в прилеглі тканини в процесі його метаболізму. Це уможливує швидке і ефективне проникнення препарату в патологічні субстрати і реалізувати свою фармакологічну дію при простатитах і ДГПЗ.

**Ключові слова:** Цидипол, гАФІ, метаболіт циміналю NO, простатит, ДГПЗ, фармакокінетика.

### ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРОСТАТИТОВ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ ЦИДИПОЛОМ С ПОЗИЦИЙ НОВЫХ ДАННЫХ О МЕТАБОЛИЗМЕ ЦИМИНАЛЯ В ОКСИД АЗОТА (NO) И ДОСТИЖЕНИЙ NO-ТЕРАПИИ

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

**Резюме.** Цель данной работы – анализ не только предполагаемого позитивного влияния метаболита циминая оксида азота (NO) в препарате Цидипол на его фармакокинетический профиль, а и влияния NO на различные виды фармакологической активности при ректальном введении. Это бы привело к значительному повышению оценки эффективности препарата и расширило спектр его фармакологического воздействия в сочетании с NO при лечении, как простатитов, так и других патологических проявлений в прямой кишке.

**Результаты и обсуждение.** После ректального введения Цидипола установлено достаточно быстрое появление метаболита NO в системном кровотоке, что приводит к сосудорасширяющему эффекту в органах малого таза и к последующему заметному увеличению концентрации циминая в системном кровотоке (центральная камера). Установлено также повышение уровня восходящей ветви фармакокинетической кривой Цидипола, пролонгацию процесса всасывания циминая, увеличение пребывания препарата в патологически измененных тканях с осуществлением противовоспалительного, репаративного и антиандрогенного действия.

**Выводы.** Препарат Цидипол оказался уникальной фармацевтической системой, поскольку при его ректальном использовании в плазме крови одновременно присутствует антимикробный ингредиент – циминаяль и его метаболит – вазодилатор и дезагрегатор тромбоцитов NO, увеличивающий биодоступность циминая в системный кровоток и в прилегающие ткани в процессе его метаболизма. Это позволяет препарату быстро и эффективно проникать в патологические субстраты и реализовывать свое фармакологическое действие при простатитах и ДГПЖ.

**Ключевые слова:** Цидипол, метаболит циминая NO, простатит, ДГПЖ, фармакокинетика.

### PROSPECTS FOR THE TREATMENT OF PROSTATITIS AND BENIGN ADENOMA WITH CIDIPOL, BASED ON NEW DATA ABOUT METABOLISM OF CIMINAL TO NITROGEN OXIDE (NO) AND NO-THERAPY ACHIEVEMENTS

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

**Abstract.** Currently, in the treatment of chronic prostatitis and hyperplastic prostate processes, a large number of drugs, circuits and methods are used that do not always produce the desired results. In our previous study (18), the use of rectal administration of the preparation Cidipol for the treatment of prostatitis was suggested by careful extrapolation of the pharmacokinetics features of two low molecular weight, lipophilic, antimicrobial pharmaceuticals – Ciminalum and Nitazole containing a nitroxyl group in its molecule. This made it possible to determine the main characteristics of the antimicrobial drug substance, the method of administration of drugs, the pharmacokinetic profile and parameters of pharmacokinetics, the composition of pharmaceutical adjuvants and the type of dosage form for the alleged successful treatment of prostatitis. In recent decades, the phenomenon of nitrogen oxide (NO) is actively considered as a powerful, although not fully elucidated medical-therapeutic reserve in the treatment of many diseases reserve in the treatment of many diseases.

**The purpose of this work** is to analyse not only the possible positive effect of the NO – metabolite of Ciminalum on its pharmacokinetic profile, but also the effect of its NO – metabolite on various types of pharmacological activity when rectally administered for the treatment of prostatitis. This would have led to a significant increase in the evaluation of the efficacy of the drug Cidipol and to expand the spectrum of its pharmacological effects in combination with NO in the treatment of both prostatitis and other pathological processes in the rectum.

**Results and discussion.** From the point of view of pharmacokinetics, Cidipol occurred to be a unique preparation, since when rectally used, in blood plasma, to our mind, both antimicrobial active pharmaceutical ingredient Ciminalum and its metabolic vasodilator NO present at the same time, which increases the bioavailability of Ciminalum in the systemic flow and adjacent tissue in the process of its metabolism. The presence in blood and pathologically altered adjacent tissues (urethra, prostate and rectum tissue) of the vasodilator and disaggregator of platelet NO allows the drug's components (Ciminalum and its metabolite NO) to quickly and effectively penetrate into above-mentioned substrates and to realize its pharmacological action. After rectal administration of cidipol, a fairly rapid appearance of the NO metabolite in the systemic circulation was detected, resulting in a vasodilator effect in the pelvic organs and a further noticeable increase in the concentration of Ciminalum in the systemic circulation (central chamber). It was also established to increase the level of the ascending branch and prolongation of the process of absorption of cinnamal, increase of the presence of the drug in pathologically altered tissues with manifestations of anti-inflammatory, reparative and antiandrogenic action.

**Conclusions.** The preparation Cidipol is a pharmaceutical system, when being applied rectally, simultaneously presents in the blood plasma both as antimicrobial pharmaceutical Ciminalum and its metabolic vasodilator and platelets disaggregator NO, which increases the bioavailability of Ciminalum in the system flow and in adjacent tissues in the process of its metabolism. This makes it possible to quickly and efficiently penetration of the drug into pathological substrates and realize its pharmacological action.

**Key words:** Cidipol, API (Active pharmaceutical ingredient), Ciminalum, NO metabolite, prostatitis, BPH, pharmacokinetics.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.  
Стаття надійшла 23.12.2018 року