



- рванной кордовой крови для клинического применения / Г.И. Козут, П.М. Перехрестенко, Л.М. Исакова [и др.] // Врачебное дело. – 1998. – С. 65-68.
3. Перехрестенко П.М. Заготовка и криоконсервирование гемопоэтических клеток кордовой крови для клинического применения / П.М. Перехрестенко, Г.И. Козут, Г.Т. Глухенька [и др.] // Методические рекомендации. — Киев, 1998. – 12с.
  4. Скачкова Н.К. Фагоцитарная функция нейтрофильных гранулоцитов кордовой и периферической крови / Н.К. Скачкова // Украинский журнал гематологии и трансфузиологии. – 2005. – №3. – С. 41-45.
  5. Цуцаева А.О. Гемокорд – препарат комплексной терапии / А.О. Цуцаева, Т.О. Глушко, Н.Н. Лобасенко [и др.] // Трансплантология. – 2003. – Т. 4, №1. – С.46-48.
  6. Швед А.Д. К вопросу о необходимости создания в Украине национального банка кордовой крови / А.Д. Швед // Доктор. – 2004. – №5. – С. 37-40.
  7. Шумаков В.И. Использование преддифференцированных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для лечения глубоких ожоговых ран / В.И. Шумаков, Н.А. Онищенко, М.Ф. Расулов [и др.] // Вестник хирургии. – 2003. – Т. 162, №4. – С.38-42.

**Сведения об авторах:**

Тугушев А.С., к. мед. н., ассистент каф. факультетской терапии ЗГМУ.

Белай И.М., зав. каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО ЗГМУ, д.мед.н., профессор.

Белай А.И., студент 6 курса медицинского факультета.

**Адрес для переписки:**

Тугушев Алий Саитович, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26, ЗГМУ.

УДК: 616.12-039-092.9:547.972.3:615.212

Є.О. Чернов

**ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ НА ЗНЕБОЛЮВАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ КЕТОРОЛАКУ У ЩУРИВ  
ТА МОЖЛИВІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ЦІЄЇ КОМБІНАЦІЇ ЗА УМОВ КАРДІОМІОПАТІЇ,  
СПРИЧИНЕНОЇ ДОКСОРУБІЦИНОМ (В ЕКСПЕРИМЕНТІ)**

*Дніпропетровська державна медична академія*

**Ключові слова:** дилататійна кардіоміопатія, доксорубіцин, НПЗЗ, кеторолак, лорноксикам, целекоксиб.

**Ключевые слова:** дилатационная кардиомиопатия, доксорубицин, НПВС, кеторолак, лорноксикам, целекоксиб.

**Key words:** dilated cardiomyopathy, doxorubicin, NSAID, ketorolac, lornoxicam, celecoxib.

Хіміотерапія раку доксорубіцином є обмеженою через його кардіотоксичність. Вважається, що одним з механізмів цього є індукція вироблення вільних радикалів, а інгібування ЦОГ-2 може погіршувати перебіг цього стану. Метою нашого дослідження стало визначення знеболювальної активності лікарських засобів з групи НПЗЗ з різною селективністю щодо ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Нами її обрані такі лікарські засоби: кеторолак, лорноксикам, целекоксиб. Визначити засіб, що матиме найбільшу знеболювальну активність та найменшу згубну дію стосовно міокарда. Також ми вважали за доцільне визначити самостійну знеболювальну активність кверцетину та його комбінації з кеторолаком, як найбільш безпечним НПЗЗ відносно міокарда (визначали за рівнем лактатдегідрогенази) на тлі дилататійної кардіоміопатії.

Химиотерапия рака доксорубицином является ограниченной из-за его кардиотоксичности. Считается, что одним из ее механизмов является индукция выработки свободных радикалов, а ингибирование ЦОГ-2 может ухудшать течение этого состояния. Целью нашего исследования стало определение обезболивающей активности лекарственных средств из группы НПВС с разной степенью селективности по отношению к ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Нами выбраны следующие лекарственные средства: кеторолак, лорноксикам, целекоксиб. Определить средство, которое будет иметь наибольший обезболивающий эффект при наименьшем повреждающем действии на миокард. Также мы считали целесообразным определить обезболивающую активность кверцетина и его комбинации с кеторолаком, как наиболее безопасным НПВС по отношению к миокарду (определяли по уровню лактатдегидрогеназы) на фоне дилатационной кардиомиопатии.

Chemotherapy of cancer by doxorubicin is limited because of its cardiotoxicity. It is thought that one of the mechanisms of it is induction of release of free radicals, and inhibition of COX-2 can aggravate this condition. The aim of our study is an evaluation of analgesic activity of drugs, belonging to NSAID, with different selectivity to COX-1 and COX-2. We have chosen following drugs: ketorolac, lornoxicam, celecoxib. We wanted to reveal the drug, possessing the most analgesic effect and making the least damaging effect on myocardium. We also supposed to define analgesic activity of quercetin and analgesic activity of it with ketorolac as the safest NSAID, concerning myocardium (it was determined by the activity of LDH) in the case of dilated cardiomyopathy.

Дилататійна кардіоміопатія є одним з ускладнень проти-пухлинної терапії, особливо це стосується антрациклінів. Антрациклінові антибіотики (доксорубіцин, ідарубіцин, фарморубіцин) є дуже цінною групою протипухлинних засо-

бів, що довели свою ефективність за умов багатьох онкологічних захворювань та входять до схем лікування зазначеної патології. Проте їх використання може бути обмежене здатністю цього класу лікарських засобів спричинити дилататійну



кардіоміопатію, що вимагає або зниження дози, або й, часом, повної відмови від використання препарату [3].

Останнім часом зростає зацікавленість таким станом, як кардіоміопатія, що спричинена доксорубіцином підвищився, оскільки спектр показань цих препаратів постійно поширюється та їх дедалі частіше включають до нових схем протипухлинної терапії. Проте, це також потягнуло за собою підвищення й кількості випадків дилатативної кардіоміопатії, спричиненої цими засобами [3].

Також актуальним лишається дослідження можливості використання тих чи інших препаратів на тлі кардіоміопатії, спричиненої доксорубіцином. Зокрема, це стосується можливості використання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), як однієї з найважливіших фармакологічних груп лікарських засобів, що використовуються для лікування запалення та болю [1]. Також актуальність дослідження цих засобів на тлі зазначеної патології диктується тим, що ці засоби посідають одні з перших місць за рейтингами продажу серед різних верств населення та тим, що серед представників цього класу існують безрецептурні лікарські засоби, що можуть бути реалізовані без наявності рецепту від лікаря та рекомендовані провізорами та фармацевтами в аптечних закладах за умов таких скарг, як підвищена температура тіла, головний, зубний біль та ін. На жаль, алгоритми фармацевтичної опіки, що існують на сьогоднішній день, оминають такий стан, як кардіоміопатія, спричинена доксорубіцином, проте сучасна хіміотерапія сягнула на багато кроків вперед стосовно покращення якості та подовження тривалості життя хворих онкологічного профілю [1,3].

**МЕТА РОБОТИ:** порівняння знеболювальної активності сучасних лікарських засобів з групи НПЗЗ та можливості використання препаратів кверцетину за умов кардіоміопатії доксорубіцинового походження [5,7].

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Дослідження проводили на 36 білих щурах самцях лінії Вістар масою 185-240 г, яких утримували на стандартному сухому раціоні, що збалансований за всіма поживними речовинами, за рекомендацією з нагляду тварин, що використовуються для дослідження лікарських засобів [2].

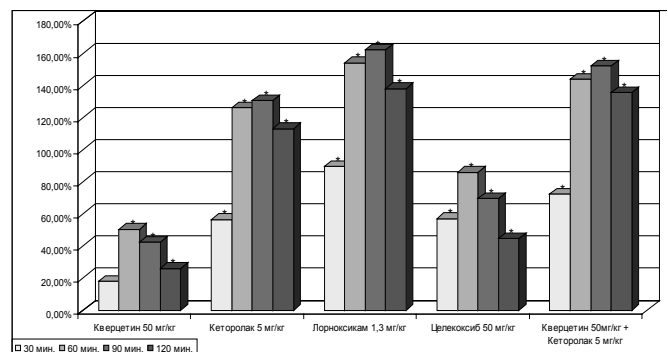
Тварин було розділено на 7 груп, по 6 тварин у кожній. I група – контрольні тварини, що отримали 0,4 мл фізіологічного розчину внутрішньочеревно (ампули розчину натрію хлориду 0,9 % по 10 мл, виробництва компанії Дарниця, Україна). II група – тварини з кардіоміопатією, спричиненою доксорубіцином (доксорубіцин вводили у дозі 5 мг/кг, 1 раз на тиждень протягом 5-ти тижнів) (Флакони з порошком доксорубіцину гідрохлориду, по 0,01 г, виробництва корпорації Артеріум). III група – тварини з кардіоміопатією (доксорубіцин вводили за такою ж схемою, як і у групі II), що отримували лікарський засіб кверцетин у дозі 50 мг/кг (Гранули кверцетину 2 г, що містять 80 мг кверцетину, виробництва БХФЗ, Україна). IV група – тварини з кардіоміопатією (доксорубіцин вводили за такою ж схемою, як і у групі II), що отримували кеторолак у дозі 5 мг/кг (Кетанов таблетки по 10 мг, виробництва компанії Ranbaxy, Індія). V група – тварини з кардіоміопатією (доксорубіцин вводили за такою ж схемою як і у групі II), що

отримували лорноксикам у дозі 1,3 мг/кг (Ксефокам таблетки по 4 мг, виробництва компанії Nyscomed, Данія). VI група – тварини з кардіоміопатією (доксорубіцин вводили за такою ж схемою, як і у групі II), що отримували целекосиб у дозі 50 мг/кг (Ранселекс таблетки по 100 мг, виробництва компанії Ranbaxy, Індія). VII група – тварини з кардіоміопатією (доксорубіцин вводили за такою ж схемою як і у групі II), що отримували кверцетин у дозі 50 мг/кг та кеторолак у дозі 5 мг/кг (препарати виробництва зазначеного у відповідних групах вище) [2].

Знеболювальну активність визначали за методикою електричного подразнення кореня хвоста щурів. Значення порогу больової чутливості у тварин з кардіоміопатією, спричиненою доксорубіцином, визначали на 7-ий день після останнього введення доксорубіцину. У тварин, що отримували НПЗЗ на тлі дилатативної кардіоміопатії, визначали вихідний стан порогу больової чутливості за півгодини до останнього введення досліджуваного засобу, теж на 35-ий день. Величину порогу больової чутливості визначали як величину напруги (V), за якої реєстрували реакцію вокалізації. Больову чутливість визначали у вихідному стані, через 30, 60, 90 та 120 хвилин [2]. Статистична оцінка отриманих результатів проводилась за допомогою t-критерія Стьюдента [4].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Проведені дослідження (табл. 1 та рис. 1) показали знеболювальну активність зазначених препаратів на тлі дилатативної кардіоміопатії, спричиненої доксорубіцином.



*Примітка:* \* -  $p \leq 0,05$  по відношенню до порогу больової чутливості у вихідному стані (BC);

*Рис. 1.* Зміна больової чутливості щурів за умов використання препаратів з групи НПЗЗ та кверцетину за умов кардіоміопатії,

За отриманими результатами, не було відзначено даних, що свідчили б про те, що стан кардіоміопатії, спричиненої доксорубіцином, впливає на показники больової чутливості.

Також ми визначили самостійну знеболювальну активність препарату кверцетин, що належить до групи флавоноїдів. Цим лікарським засобом притаманна знеболювальна активність та здатність попереджувати ушкодження міокарду доксорубіцином.

Так, кверцетин у дозі 50 мг/кг на 30-ій хвилині призводив до підвищення порогу больової чутливості на 17,08%, проте це підвищення не мало достовірного значення. На 60-ій



Знеболювальна активність препаратів з групи НПЗЗ та кверцетину за умов кардіоміопатії доксорубіцинового генезу

| Досліджуваний препарат                      | Доза, мг/кг                 | Показники порогу больової чутливості, V (B) |            |            |            |            |
|---|-----------------------------|---|------------|------------|------------|------------|
|   |                             | BC M±m                                      | 30 хв/M±m  | 60 хв/M±m  | 90 хв/M±m  | 120 хв/M±m |
| 1   | 2                           | 3   | 4          | 5          | 6          | 7          |
| Контроль (фізіологічний розчин)             | 0,1 мл / 100 г              | 1,95±0,13                                   | 2,03±0,16  | 2,07±0,14  | 1,95±0,13  | 2,02±0,11  |
| Кардіоміопатія (моделювання Доксорубіцином) | 5 мг/кг / тиждень, 5 тижнів | 1,9±0,16                                    | 2,07±0,15  | 2,00±0,17  | 2,13±0,12  | 1,95±0,13  |
| Кверцетин + Кардіоміопатія                  | 50,0                        | 2,05±0,1                                    | 2,42±0,15  | 3,08±0,2*  | 2,92±0,15* | 2,58±0,15* |
| Кеторолак + Кардіоміопатія                  | 5,0                         | 1,92±0,14                                   | 3,00±0,18* | 4,33±0,25* | 4,42±0,2*  | 4,08±0,15* |
| Лорноксикам + Кардіоміопатія                | 1,3                         | 2,07±0,15                                   | 3,92±0,15* | 5,25±0,25* | 5,42±0,2*  | 4,92±0,15* |
| Целекоксиб + Кардіоміопатія                 | 50,0                        | 2,02±0,1                                    | 3,17±0,21* | 3,75±0,21* | 3,42±0,24* | 2,92±0,24* |
| Кверцетин + Кеторолак + Кардіоміопатія      | 50,0 + 5,0 (відповідно)     | 1,98±0,12                                   | 3,42±0,15* | 4,83±0,25* | 5,00±0,18* | 4,67±0,17* |

Примітка: \* -  $p \leq 0,05$  по відношенню до порогу больової чутливості у вихідному стані (BC).

та 90-й хвилині значення порогу больової чутливості, за умов використання зазначеного препарату, підвищується на 50,41% ( $p \leq 0,05$ ) та 42,28% ( $p \leq 0,05$ ) відповідно, у порівнянні з вихідним станом. На 120-й хвилині відбувається зниження порогу больової чутливості і становить 26,02% ( $p \leq 0,05$ ), також у порівнянні з вихідним станом.

Лікарські засоби з групи НПЗЗ мали значно виразнішу знеболювальну активність.

Зокрема, кеторолак, засіб з групи НПЗЗ, більш селективний до ЦОГ-1, на 30-й хвилині призводив до підвищення порогу больової чутливості в 1,56 рази ( $p \leq 0,05$ ), а на 60-й хвилині приріст підвищення складав 126,09% ( $p \leq 0,05$ ), на 90-й хвилині приріст склав – 130,43% ( $p \leq 0,05$ ). Зниження больової чутливості відзначено на 120-й хвилині і становило 113,04% ( $p \leq 0,05$ ) у порівнянні з вихідним станом.

Лорноксикам, один з нових перспективних НПЗЗ, з групи оксикамів, неселективний щодо ЦОГ, продемонстрував найбільш значну здатність пригнічувати біль. Вже на 30-й хвилині підвищення порогу больової чутливості становило 89,52% ( $p \leq 0,05$ ), на 60-й хвилині – 154,03% ( $p \leq 0,05$ ), на 90-й хвилині – 162,1% ( $p \leq 0,05$ ), проте на 120-й хвилині було відмічено згасання знеболювальної активності, та цей показник був підвищений лише на 137,9% ( $p \leq 0,05$ ) у порівнянні з вихідним станом.

Навпаки, целекоксиб, селективний ЦОГ-2 інгібітор з групи коксибів [8,9], що окрім показань, характерних для всіх засобів з групи НПЗЗ, також входить до схем лікування деяких онкологічних захворювань. Так, на 30-й хвилині підвищення порогу больової чутливості становило 57,02% ( $p \leq 0,05$ ), на 60-й хвилині – лише 85,95% ( $p \leq 0,05$ ). Зниження больової чутливості почалося вже на 90-й хвилині та становило 69,42% ( $p \leq 0,05$ ), а на 120-й хвилині цей показник перевищував показання вихідного стану лише на 44,63% ( $p \leq 0,05$ ).

Комбінація кеторолаку з кверцетином призводила до підвищення знеболювальної активності останнього. На 30-й хвилині больовий поріг у тварин підвищився на 72,27% ( $p \leq 0,05$ ), на 60-й хвилині цей показник був більший від вихідного стану на 143,7% ( $p \leq 0,05$ ). Максимальне підвищення больового порогу у тварин було відзначено на

90-й хвилині та становило 152,1%, порівняно з вихідним станом, а зниження почало відбуватися на 120-й хвилині – та становило 135,29% у порівнянні з вихідним станом. Таким чином, було відмічено підвищення порогу больової чутливості за умов використання кеторолаку у комбінації з кверцетином, при порівнянні знеболення у середині групи з показниками вихідного стану.

## ВИСНОВКИ

1. Поріг больової чутливості у тварин з кардіоміопатією, спричиненою доксорубіцином, не відрізняється від такого у здорових тварин.

2. Кверцетин має власну знеболювальну активність, що виражається у підвищенні порогу больової чутливості, що, можливо, спричинено його здатністю пригнічувати процеси перекисного окиснення ліпідів у різних структурах головного мозку [6].

3. Використання кверцетину у комбінації з кеторолаком підвищує анагетичну активність останнього. Також використання кверцетину у поєднанні з кеторолаком уможливає зниження токсичності останнього по відношенню до міокарду [7,10], що буде досліджено нами у подальшому.

## ЛІТЕРАТУРИ

1. Вікторов О. П. Нестероїдні протизапальні препарати у ХХІ сторіччі: користь/ризик / О. П. Вікторов // Український ревматологічний журнал. – 2005. – № 2. – С. 3-7.
2. Доклинические исследования лекарственных средств: методические рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. – К.: Авицена, 2002. – 568 с.
3. Касчатто Д. Онкология / Д. Касчатто.; пер. с англ. В. А. Ананич. – Москва: Практика, 2008 – 1039 с.
4. Ланач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. / Ланач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.// К.: «Морион», 2001. – 408 с.
5. Dexrazoxane prevents doxorubicin-induced long-term cardiotoxicity and protects myocardial mitochondria from genetic and functional lesions in rats. / D. Lebrecht, A. Geist, U.-P. Ketelsen [et al]. // British journal of pharmacology. – 2007. – Vol. 151. – P. 771-778.
6. Doroshow J. H. Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites / J. H. Doroshow, G. Y. Locker, C. E. Myers // Journal of clinical investigation. – 1980. – Vol. 65. – P. 128-135.
7. Flavonoids as protectors against doxorubicin cardiotoxicity: role of iron



- chelation, antioxidant activity and inhibition of carbonyl reductase. / *Kaiserova H., Simunek T., Van der Vijgh W. J. [et al.] // Biochemica et biophysica acta. – 2007. – Vol 1772, № 9. – P. 1065-1074.*
8. Inhibition of cyclooxygenase-2 aggravates doxorubicin mediated cardiac injury in vivo / *N. P. Dowd, M. Scully, S. R. Adderley [et al.] // Journal of clinical investigation. – 2001. – Vol. 108. – P. 585-590.*
9. *Meyer-Siegler K.* COX-2 specific inhibitor, NS-398, increase macrophage migration inhibitory factor expression and induces neuroendocrine differentiation in C4-2b prostate cancer cells / *K. Meyer-Siegler. // Molecular medicine. – 2001. – Vol. 7, № 7. – P. 850-860.*
10. *Van Acker F. A. A.* 7-Monohydroxyethylrutoside protects against chronic doxorubicin-induced cardiotoxicity when administered only once per week. / *F. A. A. Van Acker, A. B. E. Saskia van Acker, K. Kramer. // Clinical cancer research. – 2000. – Vol. 6. – P. 1337-1341.*

**Відомості про автора:**

Чернов Є. О., каф. фармакології, клінічної фармакології та фармакоєкономіки, Дніпропетровська державна медична академія.

**Адреса для листування:**

Чернов Євген Олександрович м. Дніпропетровськ, вул. Котляревського, 11, кв. 129, 49081.

e-mail: eugene\_cph@inbox.ru.

УДК 616.727.3-001-031.14-08-053.2,616-031.14, 616.727.3-001, 616-053.2

*О.В. Щекин, М.В. Артамонова*

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЛОКТЕВОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ

*Запорожский государственный медицинский университет*

**Ключові слова:** *сполучена травма, пошкодження ліктьового суглоба, діти.*

**Ключевые слова:** *сочетанная травма, повреждения локтевого сустава, дети.*

**Key words:** *multitrauma, elbow joint injuries, children.*

Проаналізовано результати лікування 54 переломів, вивихів та переломовивихів кісток ліктьового суглоба у дітей при сполученій травмі. Запропоновано розподіляти всі сполучені травми на 3 групи не тільки в залежності від тяжкості загального стану, але й від тяжкості пошкодження опорно-рухового апарату й від можливості відновлення його функцій. При своєчасному лікуванні, індивідуальному вибору лікувальної тактики та застосуванні сучасних лікувальних методик досягнуто повне функціональне відновлення в більшості випадків.

Проанализированы результаты лечения 54 переломов, вывихов и переломовывихов костей локтевого сустава у детей при сочетанной травме. Предложено разделять все сочетанные травмы на 3 группы не только в зависимости от тяжести общего состояния, но и от тяжести повреждений опорно-двигательного аппарата и от возможностей восстановления его функций. При своевременном лечении, индивидуальном выборе лечебной тактики и использовании современных лечебных методик достигнуто полное функциональное восстановление в большинстве случаев.

The results of treatment of 54 fractures, dislocations and fracture-dislocations of elbow joint bones in children with multitrauma were analyzed. It was proposed to divide all multitraumas into 3 groups according not only to severity of general state but to the severity of injuries of locomotor system and possibility of functional recovery. In timely treatment, individual therapeutic approach and use of modern methods of treatment complete functional recovery was obtained.

**П**ереломы, вывихи и переломовывихи костей локтевого сустава у детей относятся к наиболее сложным повреждениям опорно-двигательного аппарата [2–4,8,9]. Повреждения локтевого сустава при тяжелой сочетанной травме крайне редко бывают доминирующими. Поэтому нередко лечение поврежденных локтевого сустава, как сопутствующих повреждений, производится в отдаленные сроки, когда получить хорошие результаты уже не представляется возможным. Научная литература, освещающая тактику лечения внутрисуставных повреждений локтевого сустава при сочетанной травме, практически отсутствует [5].

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** выбор правильной тактики лечения внутрисуставных повреждений локтевого сустава при сочетанной травме.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинике лечилось 54 ребенка с сочетанной травмой (СТ), одним из компонентов которой было повреждение локтевого сустава.

Прежде всего СТ мы подразделяли на легкую и тяжелую. В. П. Киселев и Э.Ф. Самойлович к тяжелой относили такую СТ, при которой совокупность повреждений различных органов вызвала выраженную общую реакцию организма, представляющую угрозу для здоровья и жизни больного [5]. По нашему мнению, к тяжелой СТ необходимо относить и такую травму, при которой повреждения представляют угрозу жизнеспособности конечности. Таких пострадавших сразу госпитализировали в реанимационное отделение. В их лечении, кроме реаниматолога, обязательно принимали