УДК: 614.275:615.254.7:615.03

Деякі аспекти безпеки та переносимості оригінального вітчизняного комбінованого уролітика за результатами доклінічних та клінічних досліджень

Т.І. ЄРМОЛЕНКО, к. фарм. н., доцент; Т.С. ЖУЛАЙ; І.А. ОТРІШКО, к. фарм. н., доцент

/Національний фармацевтичний університет, Харків/

Резюме

Некоторые аспекты безопасности и переносимости оригинального отечественного комбинированного уролитика по результатам доклинических и клинических исследований

Т.И. Ермоленко, Т.С. Жулай, И.А. Отришко

На отечественном фармацевтическом рынке на сегодняшний день насчитывается небольшое количество препаратов для лечения мочекаменной болезни. С целью решения данной проблемы украинскими учеными создан лекарственный препарат на основе комбинации сукцинатов и растительных экстрактов, который прошел полный комплекс доклинического исследования и I фазу клинических исследований. Согласно результатам изучения безопасности препарата в доклинических и клинических условиях, доказано отсутствие нежелательного влияния комбинации на физикальные, общеклинические и лабораторные показатели. Установленный профиль безопасности оригинального препарата выгодно дополняет его фармакологический портрет как эффективного и безопасного уролитика.

Ключевые слова: комбинация сукцинатов и растительных экстрактов, доклиническое изучение, клиническое изучение, безопасность, переносимость

Summary

Some Aspects of Harmlessness and Portability of Original Native Combined Urolithic on Results of Preclinicaland Clinical Researches

T.I. Iermolenko, T.S. Zhulay, I.A. Otrishko

At the native pharmaceutical market element of medicines for treatment of urolithiasis is counte. Within the limits of decision of this problem the Ukrainian scientists created a new remedy on the bais of succinates and plant extracts, which passed the complete complex of preclinical study and I phase of clinical researches. According to the results the study of drug safety in preclinical and clinical trials absence of undesirable influence of combination is well-proven on physical, general clinical and laboratory indexes. The set type of safety of original drug advantageously complements his pharmacological portrait as effective and safety urolithic.

Key words: combination of succinates and plant extracts, preclinical study, clinical study, harmlessness, portability

У клініці внутрішніх хвороб особливе місце займають патологія нирок і сечовидільної системи [5, 12].

В Україні зареєстровано понад 160 тис. хворих на сечокам'яну хворобу (СКХ). Частота СКХ досягає 30–40% від усієї урологічної патології. Захворювання на СКХ проходить з явищами гострого та хронічного пієлонефриту, частими рецидивами (до 30–80%), що, у свою чергу, призводить до виникнення ниркової недостатності, інвалідизації та смертності хворих [1].

Лікування СКХ ґрунтується на рекомендаціях Української та Європейської Асоціації урологів (від 2010 р.), проводиться згідно зі стандартами лікування, затвердженими МОЗ України, з використанням лікарських засобів, що внесені до Державного формуляру лікарських засобів (випуск четвертий, 2012). До консервативних методів лікування СКХ відносять застосування спазмолітиків, водного навантаження, терапії, спрямованої на розчинення конкрементів (літоліз) або, принаймні, зменшення їх розмірів, а також купірування больового синдрому і лікування супутньої патології у вигляді запального процесу в нирках – пієлонефриту. Серед методів комплексного лікування уролітіазу важливу роль відводять лікарським засобам, створеним на основі рослинних препаратів, фармакологічна дія яких сприяє виведенню конкрементів. У даний час на фармацевтичному ринку України існує небагато лікарських засобів, що можуть водночас ефективно чинити вплив на різноманітні патогенетичні ланки розвитку СКХ. На ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» був розроблений новий комбінований оригінальний лікарський препарат на основі композиції сукцинатів з рослинними екстрактами (СцРЕ). На сьогодні у фармакологічному експерименті доведені протизапальна, сечогінна, спазмолітична, літолітична, гіпоазотемічна дії препарату, який рекомендований до застосування у складі комплексної терапії для розчинення сечокислих, змішаних уратно-оксалатних, кальцій-оксалатних конкрементів та попередження їх утворення.

Мета дослідження. Разом з тим, важливою характеристикою будь-якого лікарського засобу є його безпека, що і стало предметом вивчення у межах даного дослідження.

Матеріали та методи дослідження

Доклінічні дослідження безпеки оригінальної композиції сукцинатів з рослинними екстрактами (СцРЕ) у субхронічному експерименті проведені на 8 безпородних кролях обох статей масою 2,5–3,0 кг, які були розподілені на 2 дослідні групи по 4 тварини у кожній наступним чином: інтактний контроль та кролі, що отримували СцРЕ у формі сиропу в дозі 5,5 мл/кг, протягом 20 діб, що відповідає тривалості середнього курсу застосування препарату в клініці [2].

Дослідні тварини утримувались у віварії Національного фармацевтичного університету згідно зі стандартними санітарними нормами на необхідному харчовому раціоні [4]. Всі дослідження проводились відповідно до директиви Ради ЄС 86/609 ЄЄС від 24 листопада 1986 р. про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються з експериментальною та іншою науковою метою [8, 10].

Протягом всього дослідження проводили спостереження за виживанням дослідних тварин, їх масою тіла, споживанням їжі та води, а також клінічними проявами інтоксикації. На 20 добу дослідження кролів зважували, визначали спонтанний добовий діурез та проводили клінічний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові за загальноприйнятими методами лабораторної діагностики [3].

Клінічну частину роботи проведено у вигляді відкритого послідовного рандомізованого клінічного дослідження на базі Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету – вивчення переносимості (І фаза) однократних та багаторазових доз препарату на основі оригінальної композиції сукцинатів з рослинними екстрактами (СцРЕ), сироп 100 мл у флаконах, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» за участю здорових добровольців [7, 9]. У дослідженні брали участь 24 здорових добровольці обох статей віком від 18 до 45 років.

У процесі випробування всім добровольцям проводилась оцінка переносимості препарату на підставі критеріїв переносимості: скарги добровольців, відхилення при фізикальному огляді, а також клінічно значущі відхилення при лабораторному та інструментальному обстеженні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, АТ, ЧСС, ЕКГ, термометрія).

Загальний аналіз крові (визначення гемоглобіну, кількості еритроцитів, кольорового показника, загальної кількості лейкоцитів, лейкоцитарної формули, ШОЕ), біохімічний аналіз крові (визначення рівня глюкози, загального білірубіну, АлАТ, АсАТ, креатиніну), загальний аналіз сечі (визначення pH сечі, питомої ваги, наявності білка, глюкози, еритроцитів, кетонових тіл, нітратів, уробіліногену, білірубіну, лейкоцитів) проводився в лабораторії клінічної діагностики КДЦ НФаУ. У певні дні дослідження проводилась оцінка тільки pH, питомої ваги, наявності білка. Аналіз проводився за допомогою тест-смужки «Nona PHAN®», виробництва PLIVA-Lachema Diagnostika s.r.o.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили методом варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента та непараметричних методів статистичного аналізу за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 6.0 і StatPlus 2009 [6, 11, 13].

Результати та їх обговорення

Результати доклінічних досліджень безпеки СцРЕ у субхронічному експерименті показали – щоденне введення препарату протягом дослідного періоду не чинило будь-якого суттєвого впливу на загальний стан та поведінку тварин. Кролі поводили себе спокійно. Стан шкірного покрову, слизових оболонок, вживання їжі та води у тварин дослідної групи не відрізнялись від тварин групи інтактного контролю. Протягом всього експерименту тварини не втрачали маси тіла у порівнянні з вихідними даними та тваринами із групи інтактного контролю. Загибелі тварин не зафіксовано.

Таблиця 1. Показники клінічного аналізу сечі кролів під впливом препарату СцРЕ (n=8)

Показники	Інтактний контроль	СцРЕ (5,5 мл/кг)
Діурез, мл/доба	218,4±9,2	288,9±12,2
Питома щільність	1,020±0,002	1,019±0,001
pH	6,78±0,29	7,90±0,33
Білок, мг/доба	37,92±1,60	44,90±1,89
Глюкоза, ммоль/доба	0,071±0,003	0,051±0,002

На 20 добу дослідження за показником загального добового діурезу не визначено достовірних відмінностей між контрольною та інтактною групами тварин. Прийом препарату СцРЕ також не викликав значимих змін у показниках питомої щільності та реакції сечі. На фоні застосування препарату відмічено підвищення рівня протеїнурії, проте дані показники знаходилися в межах фізіологічної норми. Препарат сприяв достовірному зниженню рівня глюкози в сечі тварин, що є позитивною тенденцією, проте це було виражено у рамках фізіологічної норми і не мало клінічного значення (таблиця 1).

Дані гемограми кролів (таблиця 2) свідчать про відсутність токсичного впливу препарату на показники периферичної крові – вміст гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів тварин на фоні застосування СцРЕ, показники піддослідних тварин не відрізнялись від показників інтактних кролів та знаходились у межах фізіологічної норми. У лейкоцитарній формулі кролів піддослідної групи показники також відповідали показникам інтактних тварин і знаходились у межах норми.

На 20 добу всі досліджувані показники гемограми кролів, яким вводили СцРЕ, знаходилися також в межах фізіологічної норми та не відрізнялися від групи інтактного контролю.

Таблиця 2. Показники клінічного аналізу крові кролів під впливом препарату СцРЕ (n=8)

Показники клінічного аналізу крові	Інтактний контроль	СцРЕ (5,5 мл/кг)
Гемоглобін, г/л	121,8±5,1	125,9±5,3
Еритроцити, 10^{12}/л	4,36±0,11	4,48±0,16
Кольоровий показник	0,84±0,02	0,84±0,01
Лейкоцити, 109/л	11,21±0,47	11,92±0,83
Нейтрофіли юні, %	–	–
Нейтрофіли паличкояд., %	0,98±0,41	1,53±0,28
Нейтрофіли сегментояд., %	22,28±0,94	20,46±0,64
Еозинофіли, %	1,50±0,51	1,30±0,51
Базофіли, %	0,53±0,30	0,75±0,48
Моноцити, %	2,03±0,09	2,23±0,27
Лімфоцити, %	72,70±1,13	73,74±1,00
Тромбоцити, 109/л	360,9±15,2	349,8±14,8

Таблиця 3. Біохімічні показники крові кролів під впливом препарату СцРЕ (n=8)

Біохімічні показники крові	Інтактний контроль	СцРЕ (5,5 мл/кг)
Сечовина, ммоль/л	5,23±0,22	4,64±0,20
Глюкоза, ммоль/л	5,63±0,24	5,44±0,23
Загальний білок, г/л	65,03±2,74	68,57±2,89
Альбумін, г/л	35,05±1,52	39,15±1,65
Тимолова проба, од.	0,031±0,003	0,042±0,004
Холестерин, ммоль/л	1,68±0,07	1,87±0,08
АлАТ, ммоль/год×л	0,27±0,01	0,30±0,01
АсАТ, ммоль/год×л	0,59±0,02	0,63±0,03

Дані досліджень біохімічних показників крові, наведені в таблиці 3, свідчать, що препарат СцРЕ в дозі 5,5 мл/кг не впливає на показники функціонального стану печінки та нирок кролів. Вміст сечовини, глюкози, загального білка та альбуміну в сироватці крові тварин на фоні застосування СцРЕ не відрізнявся від показників інтактних кролів. Рівні тимолової проби, холестерину та активності ферментів АлАТ і АсАТ також знаходилися в межах фізіологічної норми та не мали достовірних відмінностей від показників тварин групи інтактного контролю.

Таким чином, результати вивчення субхронічної токсичності препарату СцРЕ на статевозрілих кролях показали, що пероральне щоденне введення досліджуваної речовини в дозі 5,5 мл/кг протягом місяця не викликає загибелі тварин, не чинить токсичного впливу на загальний стан, поведінку та динаміку маси тіла експериментальних тварин. На фоні застосування препарату не відмічено достовірних відмінностей у показниках клінічного аналізу крові та сечі дослідних тварин у порівнянні з інтактними кролями. СцРЕ не впливає на показники, які характеризують функціональний стан печінки та нирок тварин, що підтверджено відсутністю значущих змін біохімічних показників сироватки крові тварин.

За час проведення клінічної частини дослідження у добровольців були зареєстровані такі побічні реакції (ПР)/побічні явища (ПЯ) (таблиця 4): нудота, біль і дискомфорт в області епігастрію, печія, діарея, протеїнурія. Всі ПР/ПЯ віднесені до непередбачуваних, легкого ступеня вираженості; потреби у проведенні терапії ПР/ПЯ не було, прийнятих дій – теж; їх зв'язок з прийомом препарату оцінений як можливий, імовірний. Результат всіх ПР/ПЯ – одужання без залишкових явищ.

Таблиця 4. Зареєстровані побічні реакції/побічні явища при застосуванні препарату СцРЕ

ПР/ПЯ	Ступінь тяжкості					
	Легкий		Середньої тяжкості		Тяжкий	
	Пв	НПв	Пв	НПв	Пв	НПв
Нудота	55,2%**	–	–	–	–	–
Біль в епігастрії	7,5%**	–	–	–	–	–
Протеїнурія	4,5%*					
Дискомфорт в епігастрії	29,9%**	–	–	–	–	–
Печія	1,5%**	–	–	–	–	–
Діарея	1,5%**	–	–	–	–	–

Примітки: НПв – не пов'язано з прийомом препарату; Пв – пов'язано з прийомом препарату (у даному клінічному дослідженні: * – можливий; ** – імовірний).

Отримані результати хорошої переносимості обумовлюють перспективність подальшого вивчення оригінального вітчизняного комбінованого уролітика з метою його включення до схем лікування та профілактики СКХ. На підставі отриманих даних змінена рекомендація щодо прийому препарату. При проведенні клінічного дослідження I фази досліджуваний оригінальний вітчизняний комбінований уролітик у вигляді сиропу застосовували таким чином: однократну дозу – вранці натще, багаторазову дозу – перший прийом вранці натще і другий прийом – вдень до прийому їжі. Враховуючи, що більшість (64 з 67) ПР пов'язана з розвитком диспептичних явищ (біль, дискомфорт в епігастрії, печія, нудота, діарея), за результатами проведеного дослідження рекомендовано приймати препарат через 1–2 години після їжі.

Висновки

1. Доведено, що за умови тривалого (протягом 20 діб) застосування оригінальна комбінація сукцинатів з рослинними екстрактами не чинить будь-якого небажаного впливу на загальний стан та функціональну активність життєво важливих органів і систем лабораторних тварин.
2. За результатами клінічних досліджень встановлена хороша переносимість препарату на основі оригінальної комбінації СцРЕ та рекомендовано вживати препарат після прийому їжі для запобігання розвитку диспептичних явищ.
3. Результати доклінічних і клінічних досліджень хорошої переносимості оригінальної комбінації сукцинатів з рослинними екстрактами свідчать про високий рівень безпеки препарату, що вигідно доповнює фармакологічний портрет препарату як ефективного та безпечного уролітика.

Список використаної літератури

1. Бильченко А.В. Хроническая почечная недостаточность // Ліки України. – 2008. – № 9. – С. 28-30.
2. Доклинические исследования лекарственных средств: Методические рекомендации / Под ред. А.В. Стефанова. – К.: Авиценна, 2002. – 528 с.
3. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования / И.А. Зупанец, С.В. Мисюрева, В.В. Прописнова и др.; Под ред. И.А. Зупанца. – 3-е изд., перераб. и доп. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 200 с.
4. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайфетдінова Г.А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Державний фармакологічний центр МОЗ України. – К., 2002. – 155 с.
5. Кузьменко Л.И. Мочекаменная болезнь. – К., 2003. – С .67–78.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
7. Методичні рекомендації з клінічних випробувань лікарських засобів в Україні. – К.: Авіценна, 2001. – 724 с.
8. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. / Под ред. Ляпунова Н.А., Загорий В.А., Георгиевского В.П., Безуглой Е.П. – К.: Морион, 1999. – С. 508–519.
9. Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. (Настанова 42-7.0:2005). К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2006.
10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика (видання офіційне) / О.Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко та ін. – К.: Моріон, 2009. – С. 37–68.
11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
12. Россихин В.В. Мочекаменная болезнь. Как справиться с недугом? // Провізор. – 2003. – № 9. – С. 45–49.
13. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях / 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.