

Акулинин В.Н., Рачкаускас Г.С. *Лечение больных терапевтически резистентной параноидной шизофренией.*

У больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью из негативной симптоматики преобладали явления аутизма и эмоциональной дефицитарности. Среди продуктивной симптоматики преобладали галлюцинаторные расстройства, и расстройства мышления. После курса лечения в основной группе отмечалась более выраженная положительная динамика психопатологической симптоматики, чем в группе сопоставления. Наиболее корабельной в обеих группах были галлюцинаторные расстройства и расстройства мышления. Полученные нами данные позволяют считать целесообразным применение предложенного метода лечения больных для качественного снижения выраженности изучаемой психопатологической симптоматики.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, терапевтическая резистентность, нейролептики, негативная симптоматика, продуктивная симптоматика.

Summary

Akulinin V.N., Rachkauskas G. S. *Treatment of patients with treatment-resistant paranoid schizophrenia.*

Patients with paranoid schizophrenia with therapeutic resistance of the negative symptoms prevailed phenomenon of autism and emotional deficitsitarnosti. Among the productive symptoms predominated hallucinatory disorders, and disorders of thinking. After treatment in the study group noted a more pronounced positive dynamics of psychopathological symptoms than in the comparison group. Most ship in both groups were hallucinatory disorders and thinking. Our findings suggest appropriate use of the proposed method of treatment for reducing the severity of the studied qualitative psychopathological symptoms.

Key words: paranoid schizophrenia, treatment resistance, antipsychotics, negative symptoms, positive symptoms.

Рецензент: д.мед.н., проф. С.Є. Казакова

ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕЛЮ “ФУЗПАН”

П.П. Байва, Л.М. Малоштан, Є.Л. Торяник
Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Важливим завданням сучасної фармації є забезпечення широких верств населення України ефективними лікарськими препаратами, у тому числі і для лікування та профілактики інфекційно-запальних ушкоджень шкіри та слизової оболонки, рішення якого має не тільки медичне, а й соціально-економічне значення.

Асортимент сучасних препаратів для лікування даної патології досить широкий. У комплексній фармакотерапії ранового процесу використовуються засоби для місцевого застосування у вигляді мазей, гелів, емульгелей, спреїв та ін. Однак ефективність і якість препаратів для місцевого лікування ран, що випускалися донедавна хіміко-фармацевтичними підприємствами України і країн СНД, не забезпечували потреби сучасної медицини. Прогресивно наростаюча стійкість ранової флори до антибіотиків, збільшення числа пацієнтів з тяжким клінічним перебігом гнійної ранової інфекції, вимагає активного пошуку і розробки нових засобів, що мають різнобічну дію на загоєння ран. Крім того, значно малий асортимент препаратів з необхідним спектром антимікробної дії, який би дозволяв ефективно здійснювати диференційоване місцеве лікування ран залежно від стадії ранового процесу.

У зв'язку з цим пошук і розробка нових лікарських композицій, технологій і методів, спрямованих на більш ефективне знищення патогенної мікрофлори, патогенетичного впливу, а також на перебіг ранового процесу не припиняються. Важливим аспектом цього залишається безпека препаратів, які можна використовувати й для тривалої профілактики й для лікування, не побоюючись побічних ефектів.

На сьогоднішній день перспективними субстанціями для лікування запальних захворювань шкіри є пантенол та фузідієва кислота.

Пантенол виявляє виражену протизапальну дію, сприяючи грануляції (утворенню сполучної тканини на місці ранової поверхні /

загоєнню/) і епітелізації (відновленню шкірної поверхні або слизової оболонки) різних ран. Фузидова кислота (Фуцидин, Фузидерм) використовується у клінічній практиці при лікуванні тяжких стафілококових інфекцій, наприклад, інфекції кісток та суглобів, як у випадку гострої так і тяжко виліковної форми захворювання [10, 11].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відповідності із планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету та є фрагментом теми «Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах» (№ держреєстрації 0108U009174).

Мета роботи: вивчення фармакологічної активності та токсикологічної нешкідливості гелю «Фузпан», який був розроблений вченими НФаУ, на кафедрі товарознавства під керівництвом проф. Баранової І.І. [1]

Матеріали та методи дослідження

У якості об'єктів дослідження були використані два види тварин: нелінійних статевозрілих білих щурів обох статей масою 180-230 г та нелінійних статевозрілих білих мишей обох статей масою 18-20 г. Робота з тваринами проводилася відповідно до Міжнародних вимог про гуманне ставлення до тварин і з виконанням вимог директиви 86/609/ЕЕС з питань захисту тварин [5].

Протизапальну активність пантенолу вивчали на моделі термічного запалення лапи у мишей. Для відтворення патології у мишей викликали опік правої задньої лапки шляхом занурення в гарячу воду (66,5 °С) на 4 секунди. Після цього на обпечену лапку тварин дослідної групи наносили пантенол в емпіричних дозах 2 %, 5 % та 7 %. Тварин групи контрольної патології не лікували.

Через 24 год мишей виводили з експерименту шляхом дислокації шийних хребців під ефірним наркозом. Лапки зважували на електронних терезах марки «Adventurer Ohaus» і розраховували різницю в масі між набряклою і інтактною лапками. Розраховували протизапальну активність розроблених зразків.

Вплив гелю «Фузпан» на перебіг ранового процесу з переважаннями альтеративними змінами вивчали на моделі ультрафіолетової еритеми у мурчаків. Експериментальний дерматит відтворювали на мурчуках масою 560-580 г. Тварини були розділені на три групи по 5 тварин у групі. Депільовані ділянки шкіри тварин опромінювали УФ-світлом протягом 5 хвилин. Про важкість роз-

витку дерматиту судили по загальному стану й поведінці тварин. Препаратом порівняння була обрана ранозагоювальна мазь «Вундехіл» (фірма «Ейм», м. Харків). Гель «Фузпан» й мазь «Вундехіл» застосовували місцево, наносячи на шкіру 1 раз у добу в дозі 0,5 см на 1 тварину. Лікування починали відразу після опромінення до повного загоєння ран. Контрольних тварин не лікували.

Оцінку регенеративних властивостей проводили по зміні площі рани й по швидкості її загоєння. Гостру токсичність гелю «Фузпан» вивчали шляхом нашкірного нанесення щурам. Оцінку токсичності проводили за загальноприйнятою класифікацією Сидорова К.К. з використанням тесту «кон'юнктивальна проба». Для оцінки шкірно-подразнюючої дії гелю «Фузпан» досліди були проведені на білих безпородних щурах масою 180-220 г. Гель наносили на шкірний покрив протягом 3 діб у дозі 0,08 г. [2-4,6-9].

Отримані результати та їх обговорення

За допомогою вивчення протизапальної активності пантенолу на моделі термічного запалення лапи у мишей, було встановлено, що у тварин розвивається переважно ексудативне запалення.

Результати експерименту представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Протизапальна активність пантенолу на моделі термічного опіку в мишей

Умови досліджу	Кількість тварин у групі	Різниця набряклої та ненабряклої лапи, мг	Протизапальна активність, %
Контроль (неліковані тварини)	5	18,6±0,93	-
Пантенол, 2%	5	15,2±0,58*	18,28
Пантенол, 5%	5	10,4±0,51**	44,09
Пантенол, 7%	5	11,8±0,74**	36,56

Примітка: * – відхилення достовірне щодо контрольної патології, P≤0,05; ** – відхилення достовірне щодо контрольної патології, P≤0,01.

Отримані дані свідчать про вплив пантенолу у концентраціях 2 %, 5 %, 7 % на ексудативну фазу запалення. Пригнічення набряку, викликаного термічним опіком, пантенолом 5% становить 44,09 %, пантенолом 7 % – 36,56 %, пантенолом 2 % – 18,28 %.

Таким чином, отримані результати свідчать про протизапальну (протиожогову) дію пантенолу на моделі термічного запалення в мишей. Найбільшу протизапальну активність пантенол проявив у концентрації 5%.

Вплив гелю «Фузпан» у порівнянні з маззю «Вундехіл» на перебіг ультрафіолетової еритеми шкіри у мурчаків, показав, що відновлення шкірного покриву у мурчаків групи контрольної патології в даному експерименті тривало 14 днів.

На 5-у добу після УФ опромінення під впливом гелю «Фузпан» та мазі «Вундехіл» спостерігалася зниження інтенсивності ушкодження порівняно з групою контрольної патології на 25,7 % і 24 % відповідно, на 7-у добу – на 36,6 % і 28,8 %, відповідно (табл. 2).

Таблиця 2

Репаративна активність гелю «Фузпан» та препарату порівняння – мазі «Вундехіл» – на моделі УФ-еритеми у мурчаків (n=5)

Доба	Площа ран (мм ²)				
	Контроль	Тварини, ліковані гелем «Фузпан»	% активності	Тварини, ліковані маззю «Вундехіл»	% активності
Исход	242,8±8,3	236,0±5,2	-	238,4±6,2	-
3	239,8±6,5	205,2±2,5	5,8	221,8 ±3,4	3,7
5	236,4±7,1	135,4±4,1*	25,7	170,0±4,8*	24,0
7	200,2±7,6	57,0±3,4*	36,6	123,4±3,2*	25,8
9	169,2±8,3	-	-	32,2±2,4*	50,7
11	58,2±4,6	-	-	-	-
14	17,8±3,6	-	-	-	-

Примітка: * – відхилення показника достовірно по відношенню до групи контрольної патології, P≤0,05.

В дослідній групі тварин, яких лікували гелем «Фузпан» останні цифри свідчать про повне загоєння ультрафіолетової еритеми. В групі тварин, яких лікували препаратом порівняння маззю «Вундехіл» повне загоєння відбувалось на 9-у добу (50,7 %). Це підтверджують і результати макроскопічного обстеження експериментальних тварин: під впливом гелю «Фузпан» та мазі «Вундехіл» на 3-у добу знижувалася набряклість пошкоджених ділянок, на 5-у добу – починалося луцнення, а на 7-у та 9-у добу – наступало повне загоєння,

тоді як у контрольних тварин зниження набряку відбувалося на 6 добу, а повне загоєння наступало на 14 день.

Таким чином,гель «Фузпан» проявив виражені протизапальні та репаративні властивості на моделі запалення шкіри з перевагою альтерації – ультрафіолетової еритеми, до 7-ї доби у експериментальних тварин спостерігалася повна епітелізація і загоєння еритеми. Отже, на моделі запалення шкіри з переважним альтеративним механізмом – ультрафіолетової еритеми у мурчаків –гель «Фузпан» проявив виражені протизапальні та репаративні властивості, які перевищували активність референс-препарату мазі «Вундехіл».

Нами була вивчена гостра токсичність, можлива місцево-подразнююча та шкірно-подразнююча дія гелю «Фузпан». При спостереженні за тваринами протягом двох тижнів не було зафіксовано гибелі жодної з тварин та не було виявлено проявів інтоксикації. Шкірні покриви і рефлекторна збудливість у всіх тварин після одноразового нанесення гелю «Фузпан» перебували без змін.

Результати досліджень представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Вивчення гострої токсичності гелю «Фузпан» на щурах при нашкірному нанесенні, n=6

Група	Стать	Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі		Спостерігаємий ефект
			загиблих	живих	
Інтактний контроль	Самці	-	0	6	Шкірний покрив без змін
	Самиці	-	0	6	Шкірний покрив без змін
Гель «Фузпан»	Самці	2810	0	6	Шкірний покрив без змін
	Самиці	2810	0	6	Шкірний покрив без змін

Результати проведеного дослідження свідчать про відсутність токсичного впливу гелю «Фузпан» при одноразовому нашкірному нанесенні щурам. Таким чином, виходячи з проведених досліджень відповідно до загальноприйнятої класифікації К.К.Сидорова гель «Фузпан» відноситься до IV класу малотоксичних речовин (ЛД > 2810 мг/кг).

Вивчення можливого впливу гелю «Фузпан» на слизову оболонку ока проводили згідно з методичними вказівками в тесті

«кон'юнктивальна проба». Зміни стану кон'юнктиви і рогики оцінювали за бальною шкалою. Внесення гелю «Фузпан» у кон'юнктиву ока кроликів викликало легку гіперемію протягом перших 5 хв, а через 30 хв видимої реакції з боку слизової оболонки ока кролика вже не спостерігалася. Виходячи з результатів проведеного експерименту, можна зробити висновок про відсутність іритативної дії гелю «Фузпан» при контакті зі слизовою оболонкою ока. Гель «Фузпан» не чинить місцевопоздразнюючої дії на слизову оболонку ока.

Дослідження шкіро-поздразнюючої дії гелю «Фузпан» проведено шляхом нашкірного нанесення щуром. Оцінку функціонального стану шкіри на дослідних та контрольних ділянках робили за інтенсивністю еритематозної реакції та за розміром набряку (зростання товщини шкірної складки). Товщину шкірної складки вимірювали мікрометром до початку досліду та на четверту добу досліду. Ступень зміни функціонального стану шкіри оцінювали у балах (0 – відсутня поздразнююча дія, 1 – слабка поздразнююча дія, 2 – помірна поздразнююча дія, 3 – добре виражена поздразнююча дія, 4 – сильна поздразнююча дія).

У даному дослідженні встановлено, що застосування гелю «Фузпан» не викликає вираженого шкірно-поздразнюючого ефекту. Результати представлені в таблиці 4.

Таблиця 4

Вивчення шкіро-поздразнюючої дії гелю «Фузпан» на щурах при нашкірному нанесенні, n=6

Група	Термін дослідження	Ступень зміни функціонального стану шкіри (у балах)
Гель «Фузпан»	Вихідні дані	0
	1 доба	0
	2 доба	0
	3 доба	0

Примітка: * – відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної групи, $P \leq 0,05$.

Таким чином, отримані результати доклінічних досліджень підтверджують вираженість фармакологічної дії, ефективність та нетоксичність гелю «Фузпан», що дозволяє рекомендувати його для подальших досліджень та впровадження в дерматологічну практику.

Висновки

1. Доведено, що пантенол, який входить до складу гелю «Фузпан» виявляє протизапальну (антиексудативну) активність. При-

гнічення набряку, викликаного термічним опіком, свідчить про помірний вплив пантенолу на пригнічення активності ЦОГ. Репаративна активність гелю «Фузпан» на моделі запалення шкіри з переважним альтеративним механізмом – ультрафіолетової еритеми у мурчаків – становила 36,6 % та не поступалася препарату порівняння мазі «Вундехіл» (28,8 %).

2. Експериментально обґрунтовано, що гель «Фузпан» проявляє здатність прискорювати процеси грануляції та епітелізації тканин.

3. Встановлено, що гель «Фузпан» не проявляє місцево-поздразнюючої та шкірно-поздразнюючої дії та відноситься до класу малотоксичних речовин (IV клас токсичності).

4. Отримані результати доклінічних досліджень підтверджують вираженість фармакологічної дії, ефективність та нетоксичність гелю «Фузпан», що дозволяє рекомендувати його для подальших досліджень та впровадження в дерматологічну практику.

Література

1. Байва П.П. Перспектива використання фузидієвої кислоти при розробці сучасних препаратів м'якої форми випуску / П.П. Байва, І.І. Баранова // *Матеріали всеукраїнської наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (19-20 квітня 2012 м. Харків)*. – Харків, 2012. – С. 425.
2. *Воспаление. Руководство для врачей* / Под ред. В.В.Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
3. Герич І.Д. Термічні опіки / І.Д. Герич, Д.А. Макара, В.С. Сачин. – Львів: Галицька вид. спілка, 2000. – 32 с.
4. *Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек.* / Под. ред. О.В. Стефанов – Київ: Авіценна, 2001. – 528 с.
5. *Загальні етичні принципи експериментів на тваринах* // *Ендокринолог.* – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142-145.
6. *Западнюк М.П. Лабораторные животные. Использование в эксперименте* / М.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария. – Киев: Высш. шк., 1983. – 878 с.
7. *Лапач С.М. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях із застосуванням Excel* / С.М. Лапач, А.В. Чубенко, П.М. Бабич. – Київ: Моріон, 2001. – 408 с.
8. *Мазь «Вундехил» – новое эффективное ранозаживляющее и противовоспалительное средство* / С.В. Гладченко, И.И. Бутенко, И.Н. Дранова, И.Г. Жемерева // *Провизор.* – 1997. – № 17. – С. 52-53.

9. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // *Токсикология новых промышленных химических веществ*. – М.: Медицина, 1973. – Вып. 13. – С. 47-57.

10. Proksch E. *Dexpanthenol enhances skin barrier repair and reduces inflammation after sodium lauryl sulphate-induced irritation* / E. Proksch, H. Nissen // *J. Dermatol. Treat.* - 2002. – Vol. 13, № 4. - P. 173-178.

11. *Topical use of dexpanthenol in skin disorders* / F. Ebner, A. Heller, F. Rippe, I. Tausch // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2002. – Vol. 3, № 6 – P. 427-433.

Резюме

Байва П.П., Малоштан Л.М., Торяник Є.Л. Вивчення специфічної активності та токсикологічних властивостей гелю «Фузпан».

Нами була вивчена гостра токсичність, можлива місцево-подразнююча та шкірно-подразнююча дія гелю «Фузпан». Результати проведеного дослідження свідчать про відсутність токсичного впливу гелю «Фузпан» при одноразовому нашкірному нанесенні шурам. Таким чином, виходячи з проведених досліджень відповідно до загальноприйнятої класифікації К.К.Сидорова гель «Фузпан» відноситься до IV класу малотоксичних речовин (ЛД₅₀>2810 мг/кг). Виходячи з результатів проведеного експерименту можливого впливу гелю «Фузпан» на слизову оболонку ока, можна зробити висновок про відсутність іритативної дії гелю «Фузпан» при контакті зі слизовою оболонкою ока. Гель «Фузпан» не чинить місцевоподразнюючої дії на слизову оболонку ока. При дослідженні шкіро-подразнюючої дії гелю «Фузпан» встановлено, що застосування гелю «Фузпан» не викликає вираженого шкірно-подразнюючого ефекту. Отримані результати доклінічних досліджень підтверджують вираженість фармакологічної дії, ефективність та нетоксичність гелю «Фузпан», що дозволяє рекомендувати його для подальших досліджень та впровадження в дерматологічну практику.

Ключові слова: фузидева кислота, пантенол, гель, фармакологічна активність, токсикологічна нешкідливість.

Резюме

Байва П.П., Малоштан Л.Н., Торяник Э.Л. Изучение специфической активности и токсикологических свойств геля «Фузпан».

Нами была изучена острая токсичность, возможно местно-раздражающее и кожно-подразняющее действие геля «Фузпан». Результаты проведенного исследования свидетельствуют об отсутствии токсического воздействия геля «Фузпан» при однократном наружном нанесении крысам. Таким образом, на основании проведенных исследований в соответствии с общепринятой классификации К.К.Сидорова гель «Фузпан» относится к IV классу малотоксичных веществ (ЛД₅₀>2810 мг / кг). Исходя из результатов проведенного эксперимента возможного влияния геля «Фузпан» на слизистую оболочку глаза, можно сделать вывод об отсутствии иритативного действия геля «Фузпан» при контакте со слизистой оболочкой глаза. Гель «Фузпан» не оказывает местно-действия на слизистую

оболочку глаза. При исследовании кожно-раздражающего действия геля «Фузпан» установлено, что применение геля «Фузпан» не вызывает выраженного кожно-раздражающего эффекта. Полученные результаты доклинических исследований подтверждают выраженность фармакологического действия, эффективность и нетоксичность геля «Фузпан», что позволяет рекомендовать его для дальнейших исследований и внедрения в дерматологическую практику.

Ключевые слова: фузидева кислота, пантенол, гель, фармакологическая активность, токсикологическая безопасность.

Summary

Bayva P.P., Maloshtan L.M., Toryanyk Ye.L. *The study of specific activity and toxicological properties of the gel "Fuzpan"*.

We have studied the acute toxicity, probabale locally-irritating and skin-irritating activities of the gel "Fuzpan". The results of the study indicate the absence of toxic effects of the gel "Fuzpan" under a single cutaneous application to the rats. Thus, we can say that the gel "Fuzpan" refers to the IV class of low-toxic substances (LD₅₀ 2810 mg / kg), based on the carried research and according to the generally accepted classification by K.K.Sydorov. Based on the results of the experiment of the possible impact by the gel "Fuzpan" on the mucous membrane of the eye, it can be concluded that there is no irritative action of the gel "Fuzpan" in the contact with mucous membranes of the eye. The gel "Fuzpan" does not have any locally-irritating actions on the mucous membrane of the eye. We have found that the use of the gel "Fuzpan" does not cause any pronounced skin-irritating effects according to the study of skin-irritating actions of the gel "Fuzpan". The results of the pre-clinical studies have confirmed the expression of a pharmacological action, efficacy and non-toxicity of the gel "Fuzpan" that allows us to recommend it for the further researches and implementation in the dermatological practice.

Key words: fusidic acid, pantenol, gel, pharmacology activity, toxicological safety.

Рецензент: д.медн., проф. Н.М. Кононенко