

ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДИКИ АНАЛІЗУ ДОКАЗОВИХ ДАНИХ ПРО ФАРМАКОЛОГІЧНУ АКТИВНІСТЬ СУКЦИНАТНОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ КОМБІНОВАНИХ ЗАСОБІВ

Ключові слова: кислота сукцинатна, дані доказової медицини, літературний пошук, фармакологічна активність

Кислота сукцинатна як ендогенний метаболіт має широкий спектр застосування в медичній практиці в Україні та у світі. За останні роки досягнуто певних результатів щодо вивчення специфічної активності кислоти сукцинатної. У Національному фармацевтичному університеті (м. Харків) досліджували певні види фармакологічної дії фармацевтичних композицій, до складу яких входить кислота сукцинатна: антиоксидантну, антирадикальну, адаптогенні властивості, актопротекторну, церебропротекторну, кардіопротекторну, імунотропну та стресопротекторну [1–7]. Вивчали використання кислоти сукцинатної у педіатрії та для лікування мітохондріальних захворювань [8, 9]. Нами здійснюються дослідження фармакологічної активності кислоти сукцинатної у комбінації з іншими речовинами [10, 11].

Метою роботи було виконання системного аналізу даних доказової медицини про фармакологічну дію кислоти сукцинатної та її комбінованих лікарських засобів і вивчення перспективи включення кислоти сукцинатної до складу різних лікарських форм.

Матеріали та методи дослідження

Нами обґрунтована методика, яка включала пошук у міжнародних базах даних, а також реєстрах клінічних випробувань MEDLINE®, EMBASE®, Scopus, Cochrane Library з 1966 р. по червень 2015 р., які подано англійською мовою. Для повноти даних було вивчено вітчизняні дослідження фармакологічної активності кислоти сукцинатної як окремого компонента, так і в складі різних лікарських форм. Для аналізу баз даних було відібрано статті з вивчення фармакологічної дії препаратів, які включають кислоту сукцинатну. Наша методика включала аналіз якості доказів та кожної статті за такими 4 етапами:

Етап I. Інформаційний пошук. Дата проведення пошуку: 15 червня 2015 р. Метод пошуку: введення пошукової фрази «Succinic acid» (укр. кислота сукцинатна). З усіх розділів та підрозділів інформація про вивчення фармакологічної активності кислоти сукцинатної була присутня тільки в розділах «Клінічні випробування» (Trials) «The Cochrane Library» та розділах «Клінічні випробування» (Trials) та «Огляди» (Review) пошукової системи MedLine Pub Med.

Етап II. На цьому етапі для подальшого аналізу було відібрано статті по клінічним випробуванням (КВ) та огляди, які включають фармакологічні дослідження лікарських засобів, що містять у своєму складі кислоту сукцинатну.

Етап III. Огляди, що пройшли критерії відбору, було ранжовано за датою публікації (у «The Cochrane Library» функція «Sort by Date») із метою оцінювання актуальності проблеми. Ці огляди було ранжовано за ступенем релевантності (функція «Sort by Relevance»).

Етап IV. На заключному етапі дослідження було проаналізовано зміст та основні результати всіх відібраних оглядів: 23 клінічні випробування та 3 огляди.

Результати дослідження та обговорення

У результаті пошуку за ключовими фразами пошуковою системою електронної бібліотеки «The Cochrane Library» було знайдено 872 913 публікацій, із них 71 у розділі «Клінічні випробування». З них тільки 23 огляди присвячено результатам клінічних досліджень лікарських засобів, які містять у складі кислоту сукцинатну.

Етап 1. Всього 872 913 публікацій в Кокранівській бібліотеці «The Cochrane Library» та 5 692 цитування PubMed.

Етап 2. 71 публікація в розділі «Клінічні випробування», 60 публікацій в PubMed у розділі «Клінічні випробування» та 163 публікації у розділі «Огляд».

Етап 3. Із 71 публікації в директорії «Клінічні випробування» «The Cochrane Library» ми відібрали 23 KB, із 60 публікацій в PubMed директорії «Клінічні випробування» нами відібрано 12 KB, із 163 публікацій в PubMed директорії «Огляди» Review для подальшого аналізу нами відібрано 3 огляди.

При аналізі публікацій виявлено, що усі 12 KB із пошукової системи PubMed є присутні у результатах пошуку «The Cochrane Library». Тому для подальшого аналізу нами обрано результати пошуку директорії «Клінічні випробування» «The Cochrane Library» та «Огляди» Review з пошукової системи PubMed.

Етап 4. Проаналізовано 23 «Клінічні випробування» та 3 «Огляди».

Нами проаналізовано з виділеної сукупності клінічних випробувань Trials щодо встановленої фармакологічної активності та динаміки публікацій (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Результати аналізу досліджуваних «Клінічних випробувань» на предмет фармакологічної активності та динаміки публікацій

№ з/п	Вид фармакологічної активності	Лікарський препарат	Кількість публікацій	Рік публікацій
1	Поліпшення всмоктування заліза	Заліза фумарат + кислота сукцинатна; Заліза сульфат + кислота сукцинатна	6	1966–1974
2	Антигіпоксична	Цитофлавін Гідазепам + кислота сукцинатна	7	2003–2013
3	Гепатопротекторна	Ремаксол	4	2013–2014
4	Гастроентерологія (комбінація з омепразолом)	Омепразол + кислота бурштинова	1	2012
5	При депресії	Цитофлавін	1	2013
6	В трансплантології	Сукцинатна кислота в складі терапії (препарат не вказано)	1	1993
7	При менопаузі	Сукцинатна кислота в складі терапії (препарат не вказано)	1	2008
8	При нирковій недостатності	Розчин для діалізу, який вміщує сукцинат	1	2013
9	Для підвищення температури тіла під час хірургічної операції	Кислота фумарова та кислота сукцинатна	1	2007

Для оцінки доведеної фармакологічної ефективності публікації «Клінічні випробування» було оцінено за такими параметрами: період та роки досліджень, вид лікування, тривалість дослідження, розмір вибірки (<100> в 500 пацієнтів).

За фармакологічними властивостями і за релевантністю «Клінічні випробування» згруповано таким чином: антигіпоксичну дію підтверджують 7 KB (2003–2013 рр.), поліпшення всмоктування заліза в шлунково-кишковому тракті – 6 KB (1966–1974 рр.), гепатопротекторну – 4 KB (2013–2014 рр.). По одному KB доводять ефективність кислоти сукцинатної для використання в гастроентерології (у комбінації з омепразо-

лом, 2012 р.), при депресії (2013 р.), в трансплантації (1993 р.), у період менопаузи (2008 р.), при нирковій недостатності (2013 р.), для підвищення температури тіла під час операції (2007 р.).

Можна виділити такі лікарські засоби, які містять кислоту сукцинатну та мають доведену клінічну ефективність: Ремаксол, Цитофлавін, Vescam (Омепразол + кислота сукцинатна).

Наступним кроком був аналіз оглядів Review із пошукової системи PubMed. Для вивчення ми відібрали 3 огляди про фармакологічну дію кислоти сукцинатної. Сортвання по релевантності дало змогу нам таким чином описати дослідження (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Аналіз оглядів Review PubMed про вивчення фармакологічної дії кислоти сукцинатної

№ з/п	Характеристика огляду та його назва	Автор, рік	Посилання
1	Гепатопротекторна активність Ремаксолу, метааналіз	Mazina N. K., Mazin P. V., Sukhanov D. S. [The clinical efficacy of a succinate-containing infusion drug during pharmacotherapy for hepatic lesions of varying genesis: results of meta-analysis]. Ter Arkh. 2013; 85 (1): 56–61. Review. Russian	PubMed PMID: 23536947
2	Антигіпоксична дія, кислота сукцинатна	Lukianova L. D. [Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation]. Patol. Fiziol. Eksp. Ter. 2011 Jan–Mar; (1): 3–19. Review. Russian	PubMed PMID: 21692223
3	Гепатопротекторна дія, кислота сукцинатна	Stel'makh V. V., Radchenko V. G., Kozlov V. K. [Metabolic correctors based on succinic acid as pathogenic therapy in chronic virus hepatitis]. Ter. Arkh. 2011; 83 (2): 67–71. Review. Russian	PubMed PMID: 21516854

Аналіз оглядів MedLine (Review) підтверджує доцільність використання сукцинатної кислоти як гепатопротекторного та антигіпоксичного засобу. Результати метааналізу про фармакологічну активність Ремаксолу було опубліковано у 2013 р. у PubMed [14]. Ремаксол – збалансований інфузійний розчин, який має гепатопротекторну дію. До його складу входить кислота сукцинатна, N-метилглюкамін, рибоксин, метіонін та нікотинамід.

У 2011 р. опубліковано огляд про роль сукцинату в системі розвитку гіпоксії на трьох рівнях: всередині мітохондрій, всередині клітини та між клітинами [15].

Результати вивчення використання метаболічних коректорів на основі кислоти бурштинової (Ремаксол та Реамберин) для лікування хронічного вірусного гепатиту опубліковано у 2011 р. [16]. Активний компонент Реамберину – меглумін натрію сукцинат – похідне кислоти сукцинатної, тому нами в статті не вивчались дані доказової медицини про цей препарат, а вивченню підлягали лише сукцинатна кислота та препарати, до складу яких вона входить.

На даний час актуальним є забезпечення населення препаратами, які виявляли би комплексну дію для підвищення витривалості організму в несприятливих умовах, стійкості до фізичних навантажень та підвищення загальної опірності організму до інфекційних захворювань. Особливої уваги заслуговують ендогенні метаболіти, зокрема кислота сукцинатна та препарати на її основі.

Відомий лікарський засіб на основі рутину та кислоти аскорбінової Аскорутин широко використовують у медицині як капіляророзміцнюючий засіб. Рутин разом з аскорбіновою кислотою бере участь в окисно-відновних процесах, має антиоксидантні властивості, запобігає окисненню і сприяє депонуванню аскорбінової кислоти в тка-

нинах. Обидва компоненти зміцнюють судинну стінку та зменшують проникність і ламкість капілярів. Додавання кислоти сукцинатної до складу відомого лікарського засобу, дія якої спрямована на мобілізацію ендogenous макроєгрічних сполук, сприяє інтенсифікації загального метаболічного процесу, підвищенню фармакологічної активності відомого засобу, а отже лікувальної ефективності препарату в цілому. Новизна досліджень підтверджена патентом на винахід [11].

У зв'язку з результатами аналізу фармакологічної активності кислоти сукцинатної нами запропоновано новий лікарський засіб на основі кислоти сукцинатної, кислоти аскорбінової та рутину [11]. Кислота сукцинатна впливає на процеси адаптації у разі підвищених навантажень на органи і системи організму, які супроводжують грип та ГРВІ. Нами вивчається перспектива використання лікарських засобів (таблеток, капсул) на основі кислоти сукцинатної, кислоти аскорбінової та рутину для профілактики та лікування грипу та ГРВІ для розширення асортименту ліків цієї фармакотерапевтичної групи [10, 17–19].

В и с н о в о к

Проведено огляд доказових даних про включення кислоти сукцинатної до складу різних лікарських форм. Вона є складовою частиною лікарських препаратів із різною фармакологічною дією. Проаналізовані результати клінічних випробувань підтверджують доцільність розроблення нових лікарських засобів із сукцинатною кислотою.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Яковлева Л. В., Міщенко О. Я., Нікітченко Ю. В. Вивчення антирадикальної активності нового засобу Поллентар та його складових субстанцій // Клін. фармація. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 27–30.
2. Міщенко О. Я., Яковлева Л. В., Штриголь С. Ю. Порівняльне вивчення церебропротекторної дії засобу Поллентар та його складових субстанцій при експериментальній церебральній ішемії // Мед. хімія. – 2007. – № 1. – С. 43–46.
3. Яковлева Л. В., Міщенко О. Я. Вплив нового адаптогенного засобу Поллентар на функціональний стан серцево-судинної системи щурів в умовах хронічного введення // Фармаком. – 2008. – № 3. – С. 87–92.
4. Яковлева Л. В., Міщенко О. Я., Лар'яновська Ю. Б. Дослідження впливу нових комбінованих засобів адаптогенної дії на структуру міокарда в умовах етанол-фуразолідонової кардіоміопатії // Там само. – 2008. – № 1. – С. 84–91.
5. Міщенко О. Я., Яковлева Л. В., Кошова О. Ю. Оцінка імунотропної дії нового комбінованого засобу Поллентар // Там само. – 2009. – № 1 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://farmacomua.narod.ru/Arx1_2009/1_2009.html
6. Міщенко О. Я., Лар'яновська Ю. Б. Вплив засобу Поллентар та його складових субстанцій на структуру м'язових волокон в умовах фізичного навантаження // Запороз. мед. журн. – 2008. – № 4 (49). – С. 133–137.
7. Міщенко О. Я. Протективна активність нового комбінованого засобу Поллентар в умовах хронічного стресу // Клін. фармація. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 42–47.
8. Арабська Л. П., Смірнова О. А., Толкач С. І., Несвітайлова К. В. Бурштинова кислота та можливість її застосування у педіатрії // Перинатология и педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 72–76.
9. Василев С. Ц. Эффективность применения янтарной кислоты в комплексном лечении детей с митохондриальными энцефалопатиями и другими заболеваниями с митохондриальной дисфункцией. Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002.
10. Лелека М. В., Заліська О. М. Перспективи використання лікарських засобів на основі кислоти бурштинової, кислоти аскорбінової та рутину для профілактики та лікування грипу та ГРВІ / Мат. 1 Міжнар. науково-практичної інтернет-конф. «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії». – Харків, 2014. – С. 109–110.
11. Пат. на винахід 93515 Україна, МПК А61К 9/20, А61К 31/7048, А61К 31/194, А61К 31/341 Україна UA. Медикаментозний засіб на основі рутину / М. В. Лелека, Л. В. Вронська, С. Р. Підручна, Н. П. Свистун. – Заявл. 05. 03. 2008; Опубл. 25. 02. 2011.
12. The Cochrane Library [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>
13. MedLine Pub Med [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.nlm.nih.gov/bsd/pmresources.html#>

14. Mazina N. K., Mazin P. V., Sukhanov D. S. The clinical efficacy of a succinate-containing infusion drug during pharmacotherapy for hepatic lesions of varying genesis: results of meta-analysis // Ter. Arkh. – 2013. – V. 85, N 1. – P. 56–61.

15. Lukianova L. D. Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation // Patol. Fiziol. Eksp. Ter. – 2011. – V. 1. – P. 3–19.

16. Stel'makh V. V., Radchenko V. G., Kozlov V. K. Metabolic correctors based on succinic acid as pathogenic therapy in chronic virus hepatitis // Ter. Arkh. – 2011. – V. 83, N. 2. – P. 67–71.

17. Лелека М. В. Фармако-технологічні аспекти розробки таблеток на основі кислоти бурштинової та рутину // Фармац. часопис. – 2008. – № 2. – С. 8–10.

18. Лелека М. В., Грошовий Т. А., Вронська Л. В., Свистун Н. П. Ідентифікація та кількісне визначення діючих речовин в таблетках кислоти бурштинової з кислотою аскорбіновою та рутинном // Мед. хімія. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 74–78.

19. Лелека М. В., Вронська Л. В., Свистун Н. П. Обґрунтування вибору допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі кислоти бурштинової, кислоти аскорбінової та рутину // Фармац. часопис. – 2008. – № 4. – С. 46–50.

Надійшла до редакції 07. 11. 2015.

М. В. Лелека, О. Н. Залиская

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого
ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДИКИ АНАЛИЗА ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ДАННЫХ О
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУКЦИНАТНОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ
КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ключевые слова: кислота сукцинатная, данные доказательной медицины, литературный поиск, фармакологическая активность

А Н Н О Т А Ц И Я

Кислота сукцинатная как эндогенный метаболит имеет широкий спектр применения в медицинской практике в Украине и за рубежом. Цель исследований – провести системный анализ данных доказательной медицины о фармакологической активности кислоты сукцинатной и ее комбинированных лекарственных средствах и изучить перспективы включения кислоты сукцинатной в состав разных лекарственных форм.

Были изучены международные базы данных и реестры клинических испытаний MEDLINE®, EMBASE®, Scopus, Cochrane Library за период с 1966 г. по июнь 2015 г. В поисках ключевых фраз поисковой электронной библиотеки «The Cochrane Library» найдено 872 913 публикаций, в том числе 71 в разделе «Клинические испытания». Из них только 23 были посвящены обзору результатов клинических испытаний лекарственных средств, которые содержат в своем составе кислоту сукцинатную.

Анализ показал, что все 12 клинических испытаний поисковой системы PubMed присутствуют в результатах поиска «The Cochrane Library». Таким образом, для дальнейшего анализа мы выбрали результаты поиска каталога Испытания «The Cochrane Library» и 3 обзора поисковой системы MedLine PubMed.

Мы провели анализ относительно фармакологической активности и динамики публикаций. По фармакологическим свойствам и актуальности рандомизированные клинические испытания сгруппированы следующим образом: антигипоксическое действие подтверждено в 7 рандомизированных клинических испытаниях (2003–2013 гг.), улучшение всасывания железа в желудочно-кишечном тракте – 6 (1966–1974 гг.), гепатопротекторное – 4 (2013–2014 гг.). По одному рандомизированному клиническому испытанию доказывают эффективность кислоты сукцинатной для использования в гастроэнтерологии (в комбинации с омепразолом, 2012 г.), при депрессии (2013 г.), в трансплантологии (1993 г.), в период менопаузы (2008 г.), при почечной недостаточности (2013 г.), для предупреждения лихорадки во время операции (2007 г.). Мы можем назвать такие лекарства, содержащие янтарную кислоту и для которых доказана клиническая эффективность: Ремаксол, Цитофлавин, Векам (Омепразол + янтарная кислота).

Нами также проанализированы обзоры поисковой системы PubMed. Анализ открывает новые перспективы для использования кислоты сукцинатной в лечении гипоксии и вирусного гепатита.

Проведен анализ доказательных данных о включении кислоты сукцинатной в состав различных лекарственных форм. Она является составной частью лекарственных препаратов с разным фармакологическим действием. Проанализированные результаты клинических испытаний подтверждают целесообразность разработки новых лекарственных средств с сукцинатной кислотой.

Key words: succinic acid, data of evidence-based medicine, literature search, pharmacological activity

ABSTRACT

Succinic acid as endogenous metabolite has a wide range of applications in medical practice in Ukraine and abroad. We research a new medicines, based on succinic acid, ascorbic acid and rutin for the prevention and treatment of influenza. Analysis of the data evidence-based medicine necessary for the implementation of quality assessment study feasibility of adding succinic acid in the various dosage forms and determine their pharmacological activity.

It was studied international databases and registers of clinical trials MEDLINE®, EMBASE®, Scopus, Cochrane Library for the period from 1966 to June 2015. In the search for key phrases search engine electronic library «The Cochrane Library» found 872 913 publications, including 71 in the section «Trials». Of these, only 23 were devoted to review the results of clinical trials of medications that contain in their composition succinic acid.

In the analysis of papers revealed that all 12 Trials of the search engine PubMed are present in search results «The Cochrane Library». Therefore, for further analysis we selected directory search results Trials «The Cochrane Library» and 3 Review of retrieval system PubMed.

We analyzed Trials in terms of pharmacological activity and dynamics of publications. For pharmacological properties and relevance RCTs grouped as follows: antihypoxic action confirm 7 RCT (2003–2013 years), improve of iron absorption in the gastrointestinal tract – 6 RCT (1966–1974 years), hepatoprotective – 4 RCT (2013–2014 years). One RCT has effectiveness succinic acid for use in gastroenterology (in combination with omeprazole, 2012), depression (2013), the transplant (1993) during menopause (2008), renal failure (2013) for fever during surgery (2007). We can call such medicines containing succinic acid and have proven clinical efficacy: Remaksol, Tsytoflavin, Vecam (Omeprazole + succinic acid). We analyzed the Review of reviews of retrieval system PubMed. Analysis reviews MedLine (Review) opens new prospects for the use of succinic acid in the treatment of hypoxia and viral hepatitis. The results of clinical trials confirm the feasibility of developing new drugs with succinic acid.

We conducted a review of evidence data about the inclusion of succinic acid in the various dosage forms. Succinic acid is the part of the drugs with different pharmacological effect. The results of clinical trials confirm the feasibility of developing of new drugs with succinic acid.

Електронна адреса для листування з авторами: lelekatariya@gmail.com