

ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕНОСИМОСТІ ТА БЕЗПЕКИ НОВОГО  
ОРИГІНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ “КВЕРТИН”Усенко В.Ф.<sup>2</sup>, Зупанець І.А., Безугла Н.П., Добрава В.Є., Шаламай А.С.<sup>2</sup>

Національний фармацевтичний університет

**Вступ.** У патогенезі багатьох захворювань людини (серцево-судинна патологія, захворювання печінки, нирок, хронічні обструктивні захворювання легень) значну роль відіграють процеси вільнорадикального окиснення. Виходячи з цього, поруч з традиційними засобами усе частіше використовують антиоксидантні засоби. Протекторні властивості антиоксидантів сприяють стабілізації системи гомеостазу, перешкоджаючи утворенню вільних радикалів, і попереджають порушення функції тканин, які викликані вільними радикалами.

Визнаними антиоксидантами природного походження є поліфенольні сполуки – біофлавоноїди, які проявляють різнобічну фармакологічну активність. Біофлавоноїд кверцетин є надзвичайно активним антиоксидантом, а також має широкий спектр фармакологічних ефектів: капіляростабілізуючий, кардіо- та радіопротекторний, регенеративний. Він здатний проявляти проостеокластні властивості. Як антиоксидант кверцетин, має протизапальну, спазмолітичну, антиульцерову, діуретичну та антисклеротичну дію.

Кверцетин проявляє також імуномодулюючі властивості, нормалізує активацію субпопуляційного складу лімфоцитів та знижує рівень їх активності.

Незважаючи на визначений спектр фармакотерапевтичних властивостей застосування препаратів кверцетину в клінічній практиці обмежувалось через його низьку біодоступність. Причиною низької біологічної доступності кверцетину в існуючих лікарських формах є слабка розчинність його субстанції у фізіологічних розчинах. У зв'язку з цим, актуальним завданням стало створення нових лікарських препаратів кверцетину з достатньо високою біодоступністю.

ЗАТ “НВЦ “Борщагівський ХФЗ” (Україна) розробив новий оригінальний лікарський препарат кверцетину – “Квертин”, таблетки для розжовування по 40 мг, до складу якого введені модулятори розчинності, а саме вуглеводні похідні – пектин, глюкоза та сахароза. Прогнозувалось, що технологічні методи комплексування кверцетину з цими вуглеводами забезпечать більш високу біодоступність активної речовини з лікарської форми та відповідно сприятимуть вираженості фармакодинамічного ефекту.

Вперше клінічні випробування нового оригінального препарату “Квертин” були проведені в Клі-

ніко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету – “Пілотне клінічне дослідження (І фаза) переносимості та фармакокінетики одноразових доз препарату Квертин, таблетки для розжовування по 40 мг, виробництва ЗАТ “НВЦ “Борщагівський ХФЗ” за участю здорових добровольців” (код дослідження – ВHFZ 0701).

**Мета** дослідження: вивчити переносимість та фармакокінетику одноразових доз препарату “Квертин”, таблетки для розжовування по 40 мг, виробництва ЗАТ “НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод” у здорових добровольців.

**Матеріали та методи дослідження.** Дане дослідження проведено у відповідності до Закону України “Про лікарські засоби” по затвердженому протоколу дослідження з дотриманням принципів Належної клінічної практики (GCP), Належної лабораторної практики (GLP), вимог Керівництв 42–7.1: 2005 “Дослідження біодоступності та біоеквівалентності” [1], 42–7.0: 2005 “Належна клінічна практика” [2], керуючих документів Європейського співтовариства, Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВНО) та ін. [3–7].

Переносимість досліджуваного препарату оцінювалась на основі реєстрації ПР/ПЯ (скарги добровольців, дані фізикального огляду, результати гематологічного, біохімічного аналізу крові, коагулограми, аналізу сечі, ЕКГ, вітальних даних).

Фізикальний огляд, термометрію та реєстрацію АТ, ЧСС проводили під час скринінгу, на заключному візиті та в день шпиталізації на І період дослідження (День 0), у 3 та 9 дні дослідження.

Реєстрацію вітальних даних (АТ, ЧСС, термометрія) проводили на скринінгу, під час шпиталізації, заключного візиту, а також багаторазово в кожний день дослідження.

Лабораторні дослідження (загальний та біохімічний аналіз крові, коагулограма, аналіз сечі за допомогою тест-смужки) проводили під час скринінгу, у 3, 9-й дні дослідження та під час заключного візиту.

Реєстрацію ЕКГ проводили на скринінгу, у 0, 1, 3, 6, 7, 9 дні дослідження та під час заключного візиту. При аналізі ЕКГ розраховували показник QTc (формула Базета) для оцінки можливих аритмогенних властивостей у досліджуваного препарату.

Переносимість оцінювалась в балах згідно представленої шкали (табл.)

Таблиця. Шкала оцінки переносимості

Бали	Оцінка переносимості	Критерії оцінки
3 бали	Добра	Відсутні ПР/ПЯ
2 бали	Задовільна	Наявні несерйозні ПР/ПЯ
1 бал	Незадовільна	Наявні серйозні ПР/ПЯ

Статистичний аналіз даних переносимості [8, 9]:

а) перетворити кожний показник в категоріальну змінну з категоріями: норма, не норма. Обчислити для перетворених змінну частоту та долю в

% для всіх точок згідно загального плану дослідження щодо результатів лабораторних досліджень (показники загального та біохімічного аналізу крові, коагулограми, аналізу сечі);

б) результати вимірювання вітальних даних,

показника QTc – показники описової статистики (n, середнє арифметичнє, медіана, стандартнє відхилення, мінімальнє та максимальнє значення) для всіх точок згідно загального плану дослідження;

в) дані щодо ПР/ПЯ – надати показники описової статистики (частота та доля у відсотках);

г) узагальнена змінна переносимості – надати показники описової статистики (частота та доля у відсотках) для всіх точок згідно загального плану дослідження.

**Результати і обговорення.** У даному дослідженні 6 здорових добровольців чоловічої та жіночої статі (середній вік жінок – 39±3,51, середній вік чоловіків – 30±2,08 років) прийняли участь в пілотному клінічному дослідженні (I фаза) переносимості та фармакокінетики одноразових доз препарату “Квертин”, таблетки для розжовування по 40 мг, виробництва ЗАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ” за участю здорових добровольців. Вага всіх добровольців знаходилась в нормальному діапазоні (від 50,52 до 80,44 кг, в середньому 68,98±5,05 кг), зріст добровольців знаходився у межах від 156 см до 185 см, в середньому 172,83±5,16 см, ваго-ростовий показник був у межах від 19,97 до 26,10 кг/м<sup>2</sup> (в середньому 22,99±1,04 кг/м<sup>2</sup>), що відповідало прийнятним нормальним значенням  $\geq 18$  кг/м<sup>2</sup> і  $\leq 28$  кг/м<sup>2</sup>. Всі добровольці, які були включені в дослідження, повністю відповідали вимогам критеріїв включення/не включення протоколу дослідження.

Досліджуваний препарат призначався у вигляді одноразової дози (40 мг та 240 мг), яка приймалась перорально, натще у двоперіодному дослідженні. Всі (6) добровольці повністю закінчили участь в дослідженні, всі отримані дані включені в оцінку безпеки і в оцінку фармакокінетичних параметрів.

У цілому при проведенні дослідження зареєстровано 11 випадків ПР у 3 добровольців: 10 випадків пов’язані з відхиленнями результатів клініко-лабораторного дослідження (гематологічний аналіз, коагулограма), 1 випадок ПР – підвищення температури тіла.

7 випадків ПР у 3 добровольців (50% загальної

кількості добровольців) – підвищення рівня АЧТЧ, INR, протромбінового часу (тобто вплив на систему згортання крові) можуть служити підтвердженням ефективності досліджуваного препарату (фармакологічні властивості кверцетину). Зв’язок з прийомом досліджуваного препарату цих випадків ПР визначений як певний (зв’язаний).

У 4 випадках ПР у 1 добровольця (підвищення температури тіла, підвищення рівня лейкоцитів, підвищення рівня паличкоядерних нейтрофілів, підвищення рівня ШОЕ) зв’язок з прийомом досліджуваного препарату визначений як можливий.

Всі зареєстровані в даному дослідженні випадки ПР відносяться до несерйозних, легкого ступеня. Жоден з випадків ПР не вимагав проведення супутньої терапії. Жоден з добровольців не був виключений з дослідження та його дані з аналізу. У всіх випадках ПР закінчилися видужанням без залишкових явищ.

Результати фізикального огляду добровольців були в межах норми. Параметри вітальних даних, ЕКГ також були в межах нормальних значень. Загальна переносимість препарату “Квертин” при одноразовому прийомі в дозі 40 мг у 50% добровольців оцінена як “добра”, у 50% як “задовільна”.

Загальна переносимість препарату “Квертин” при одноразовому прийомі в дозі 240 мг у 50% добровольців оцінена як “добра”, у 50% як “задовільна”.

Слід наголосити, що 7 випадків ПР (63,63%) – підвищення рівня протромбінового часу, АЧТЧ, INR пов’язані з фармакодинамічними ефектами кверцетину, їх наявність підтверджує ефективність досліджуваного препарату “Квертин”.

**Висновки:** дані щодо переносимості, які отримані при проведенні пілотного клінічного дослідження (I фаза) препарату “Квертин”, таблетки для розжовування по 40 мг, виробництва ЗАТ “НВЦ “Борщагівський ХФЗ”, дозволяють рекомендувати подальше вивчення його в клінічних умовах, тобто проведення I фази, а надалі II фази клінічних випробувань.

## ЛІТЕРАТУРА:

1. Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. (Настанова 42-7.0:2005). – К.: Міністерство охорони здоров’я України, 2006.
  2. Guidance for Industry. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs / U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. – October, 2005. – 16 p.
  3. Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань. Затверджений Наказом Міністерства охорони здоров’я України № 66 від 13.02.2006.
  4. Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2006. – 456 с.
  5. Вікторів О.П. Основні принципи організації клінічних випробувань лікарських засобів // Ліки. – 1994. – № 5-6. – С. 4-7.
  6. Вікторів О.П. Сучасні підходи до вивчення та контролю побічної дії ліків // Ліки. – 1995. – № 6. – С. 3-10.
  7. Методичні рекомендації з клінічних випробувань лікарських засобів в Україні. – К.: Авіденна. – 2001. – 724 с.
  8. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – К.: МОРИОН, 2002. – 160 с.
  9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
- Усенко В.Ф., Зупанец І.А., Безуглая Н.П., Добрава В.Е., Шаламай А.С. Исследование переносимости и безопасности нового оригинального препарата “Квертин” // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 208-209.
- Данніе о переносимости, полученные при проведении пилотного клинического исследования (I фаза) препарата “Квертин” позволяют рекомендовать дальнейшее изучение его в клинических условиях, т.е. проведение I фазы, и в дальнейшем II фазы клинических исследований.
- Ключевые слова:** переносимость, безопасность, “Квертин”
- Усенко В.Ф., Зупанец І.О., Безугла Н.П., Добрава В.С., Шаламай О.С. Дослідження переносимості і безпеки нового оригінального препарату “Квертин” // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 208-209.
- Дані про переносимість, отримані при проведенні пілотного клінічного дослідження (I фаза) препарату “Квертин” дозволяють рекомендувати подальше вивчення його в клінічних умовах, тобто проведення I фази, і надалі II фази клінічних досліджень.
- Ключові слова:** переносимість, безпека, “Квертин”
- Usenko V.F., Zupanets I.A., Bezugla N.P., Dobrova V.E., Shalamay A.S. Investigation of portability and safety of new original medicine “Quertin” // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 208-209.
- Data on portability, obtained during a pilot clinical study (I phase) of the medicine “Quertin” allow to recommend its further study in clinical setting, i.e. carrying out the phase I, and further phase II of clinical trials.
- Key words:** portability, safety, “Quertin”

Надійшла 12.06.2011 р.  
Рецензент: проф. Л.В.Савченко