

# ФАРМАЦЕВТИЧНЫЙ ЖУРНАЛ

2  
1977

ШЕВЧУК О. І.— головний редактор

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

БОРЗУНОВ Є. Є.,  
БОРИСОВ М. І.,  
ГУБСЬКИЙ І. М.,  
МАКСЮТИНА Н. П.,  
САЛО Д. П.,  
ТКАЧУК В. А. (заступник редактора),  
ТРІНУС Ф. П. (заступник редактора),  
ТУРКЕВИЧ М. М.,  
ЧЕКМАН І. С.,  
ШУРАЄВА Т. К. (відповідальний секретар).



РЕДАКЦІЙНА РАДА:

БАРТОЛОМЕЄВ Ю. В. (Запоріжжя),  
ВАСИЛЬЄВА В. М. (Львів),  
ГЕОРГІЄВСЬКИЙ В. П. (Харків),  
ДЗЮБА Н. П. (Харків),  
ІВАНИЦЬКА М. Ф. (Донецьк),  
КОВАЛЬЧУК Т. В. (Київ),  
КРАМАРЕНКО В. П. (Львів),  
КУДЕЛИЧ В. О. (Полтава),  
ЛІТВІНЕНКО В. І. (Харків),  
МОСКОВЕЦЬ Н. С. (Ворошиловград),  
ПЕТЮНІН П. О. (Харків),  
РОДІОНОВ П. В. (Київ)



МІНІСТЕРСТВО  
ОХОРНИ ЗДОРОВ'Я  
УРСР  
БЕРЕЗЕНЬ—КВІТЕНЬ  
ЗАСНОВАННЯ 1928 р.  
ВИДАВНИЦТВО «ЗДОРОВ'Я»  
Київ — 1977

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 2

## ЗМІСТ

До 60-річчя Великого Жовтня

П'ятак О. А. Нові препарати — в практику охорони здоров'я . . . . .

8

До питання про дальнє підвищення ролі фармацевтичних працівників у системі охорони здоров'я

Назаров Р. М. Удосконалення якості підготовки провізорів — одна з умов підвищення рівня лікувально-профілактичної допомоги населенню . . . . .

6

Тенцова А. І. Зміна характеру діяльності провізора у процесі дальнього удосконалення обслуговування населення медикаментами . . . . .

12

Єлінов М. П. До питання дальнього удосконалення вищої фармацевтичної освіти в нашій країні . . . . .

15

Зіменківський Б. С. Шляхи поліпшення підготовки фармацевтичних кадрів . . . . .

19

Петерсон Е. Ю. Проблема раціонального використання і підготовки фармацевтичних кадрів . . . . .

23

Чеботарев Д. Ф., Токар А. В. Клінічна фармакологія в практичній охороні здоров'я . . . . .

25

Сахарчук І. І. Здійснення наукової інформації про нові лікарські речовини і розробка ефективних способів їх застосування . . . . .

29

Піняжко Р. М. Сучасні проблеми вищої фармацевтичної освіти . . . . .

32

Губський І. М. Поліпшити підготовку фармацевтичних кадрів . . . . .

34

Парновський Б. Л. Питання підготовки кадрів у галузі фармацевтичної інформації . . . . .

35

## ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

Муравйов І. О. Біофармацевтичні аспекти в наукових дослідженнях і викладанні технології ліків . . . . .

38

Кудрін О. М., Селезньов Є. Ф. Фармакокінетичні аспекти взаємодії ліків . . . . .

45

Чекман І. С., Горчакова Н. О., Домбровська А. М. Клінічна фармакологія препаратів конвалії . . . . .

56

## CONTENTS

To the 60-th Anniversary of the Great October

Piatak O. A. New Drugs into Public Health Practice

On Further Increase of the Role of Pharmacy Workers in the Public Health System

Nazarov R. M. Qualitative Improvement of Training of Pharmacists — a Condition for Elevation of the Level of Therapeutic and Prophylactic Service to the Population

Tentsova A. I. Changes of Character of Work of the Pharmacist in the Course of Further Perfection of Drug Service to the Population

Yelinov M. P. On Further Improvement of Higher Pharmaceutical Education in Our Country

Zimenkivsky B. S. Ways of Improvement of Higher Pharmaceutical Education

Petersone E. Yu. The Problem of Rational Use and Training of Pharmaceutical Personnel

Chebotarev D. F., Tokar A. V. Clinical Pharmacology in Practical Public Health

Sakharchuk I. I. Implementation of Information on New Drugs and Development of Efficient Methods of Their Use

Piniazhko R. M. Current Problems of Higher Pharmaceutical Education

Gubsky I. M. Improving Training of Pharmaceutical Personnel

Parnovsky B. L. On Training of Personnel in the Domain of Pharmaceutical Information

## SURVEYS

Muravyov I. O. Biopharmaceutical Aspects of Scientific Research and Teaching of Drug Technology

Kudrin O. M. and Seleznyov E. F. Pharmacokinetic Aspects of Drug Interaction

Chekman I. S., Gorchakova N. O. and Dombrovskaya A. M. Clinical Pharmacology of Convallaria Drugs

Georgievsky V. P. Physico-Chemical

мічні методи в аналізі фітохімічних препаратів і рослинної сировини . . . . . 64

## ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТИ

Мазур І. А. Синтез і протимікробна активність похідних імідазоліно (імідазолідино) піримідин-2-онів та їх бензоаналогів . . . . . 69

Медведовський А. О., Ковал'чук Т. В. Спектрофотометричне визначення левоміцетину, що ґрунтуються на приrostі оптичної густини лужних розчинів . . . . . 73

Гром О. Л., Знайєвська А. В., Школьник С. Д. Аналіз кофеїнубензоату натрію, фенобарбіталу, дифеніну і бромізовалу в багатокомпонентних лікарських формах . . . . . 77

Соломонова С. Г., Дворницька Л. З. УФ спектрофотометричне визначення цикламіду . . . . . 80

Сінгалевич Н. І., Коломієць Л. Т., Лучка Г. С. До питання організації спеціалізованої аптеки лікарських засобів для дітей . . . . . 82

## З досвіду роботи

Коваленко Н. В., Слободянюк Н. Н., Бартоломеєв Ю. В. Про можливості заготівлі дикорослої лікарської сировини у Чернігівській області . . . . . 87

Кучерявий А. А. Удосконалений пристрій для визначення азоту в органічних сполуках . . . . . 90

Короткий В. В. Медикаментозне обслуговування сільського населення . . . . . 91

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Гафарі А. В., Туркевич М. М., Рудий Р. В. Визначення налідиксової кислоти в рідинах і тканинах організму та в лікарських формах . . . . . 92

Печерський П. П., Луцко П. П. Прилад для визначення об'ємної (насипної) ваги порошкових лікарських препаратів . . . . . 93

## ЗАОЧНА КОНСУЛЬТАЦІЯ

## «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ»

(на українському языке)

© Фармацевтичний журнал, 1977.

Двухмесячный научно-практический журнал Министерства здравоохранения УССР, год издания 32-й, март—апрель, № 2, Киев, 1977 год.

Адрес редакции: Киев, ул. Коминтерна, 16. Телефон 25-42-80. Издательство «Здоров'я». Киев, ул. Кирова, 7. Типография издательства «Київська правда», Київ, ул. Ленина, 19. Печ. л. 6, усл. печ. л. 8,4, учетно-изд. л. 9,3, тираж 14588. Цена 40 коп.

Літредактор Т. К. Семенюк.

Здано до набору 15.II 1977 р. Підписано до друку 6.IV 1977 р. Формат 70×108<sup>1/16</sup>. Фізичн. друк. арк. 6. Умовних друк. арк. 8,4. Обліково-видавничих арк. 9,3. Тираж 14588. БФ 08724. Зам. К-25. 40 коп.

Адреса редакції: 252032. Київ-32, МСП, вул. Комінтерну, 16. Телефон 25-42-80.  
Друкарня видавництва «Київська правда», Київ, вул. Леніна, 19.

mical Methods in the Analysis of Phytochemical Agents and Vegetal Raw Material

## ORIGINAL PAPERS

Mazur I. A. Synthesis and Antimicrobial Activity of Derivatives of Imidazolino(Imidazolidino)pyrimidin-2-ons and their Benzoanalogues

Medvedovsky A. A. and Kovachuk T. V. Spectrophotometric Determination of Levomycetin Based on the Increment of the Optic Density of Alkaline Solutions

Grom O. L., Znayevska A. V. and Shkolnik S. D. Analysis of Caffeine-Benzene Sodium, Phenobarbital, Diphenin and Bromisoval in Multicomponent Drug Forms

Solomopova S. G. and Dvornitska L. Z. UV-Spectrophotometric Determination of Cyclamide

Singalevich N. I., Kolomyets L. T. and Luchka G. S. On the Organization of a Specialized Pharmacy with Drugs for Children

## From Experience of Work

Kovalenko N. V., Slobodianiuk N. N., Bartolomeyev Yu. V. On the Possibilities of Stocking Wildgrowing Medicinal Raw Material in Chernigov Region

Kucheravy A. A. A Refined Device for Estimation of Nitrogen in Organic Compounds

Korotky V. V. Medicinal Services to the Rural Population

## SHORT COMMUNICATIONS

Gafari A. V., Turkevich M. M. and Rudy R. V. Determination of Nalidixic Acid in Fluids and Tissues of the Organism and Drug Forms

Pechersky P. P., Lutsko P. P. A Device for Determination of the Volume Weight of Powdered Drugs

## CONSULTATION BY CORRESPONDENCE

## До 60-річчя Великого Жовтня

### НОВІ ПРЕПАРАТИ — В ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

(До III з'їзду фармакологів Української РСР)

О. А. П'ЯТАК

Голова оргкомітету по підготовці  
III з'їзду фармакологів України

Важлива роль у розвитку охорони здоров'я є удосконаленні медичної допомоги населенню належить фармакології та фармації. Медикаментозні засоби в наш час займають провідне місце в арсеналі способів боротьби з найпоширенішими і важкими захворюваннями, тому пошук і синтез нових високоефективних препаратів є найважливішим державним завданням. Наукові колективи нашої республіки постійно беруть найактивнішу участь у розробці багатьох проблем фармакотерапії, що мають велике значення для практики охорони здоров'я. Основним напрямом досліджень останніх років був пошук нових лікарських засобів, здатних діяти на основні функціональні системи організму й ефективних при важливіших патологічних станах. Розроблено методи синтезу і технології одержання нових груп органічних сполук, вивчено механізми реакцій і тонку будову ряду речовин, зв'язок хімічної структури препаратів з їх фізіологічною активністю. Широко представлено фармакологічний скринінг і вивчення дії лікарських засобів на органному, клітинному, субклітинному і молекулярному рівнях з метою створення наукових передумов напрямленого синтезу біологічно активних речовин.

Результатом досліджень, проведених в минулому п'ятиріччі, є створення 52 нових лікарських засобів. Налагоджено серійне виробництво 12 з них (дийодбензотеф, біосед, етоній, хлодитан, декаметоксин, димексид та ін.). На 8 препаратів одержано дозвіл Фармакологічного комітету Міністерства охорони здоров'я СРСР на медичне застосування і промисловий випуск (фенікоберан, барбовал, мефенаміну натрієва сіль та ін.), 32 препарати проходять клінічну апробацію. Показником актуальності наукових розробок і значущості синтезованих засобів може бути призначення нових препаратів: 13 з них застосовуватимуться при лікуванні пухлин, 9 — ендокринних захворювань (в тому числі 5 цукрознижувальних засобів), 4 — серцево-судинних, 10 — хвороб шлунково-кишкового тракту і печінки, 14 препаратів мають протизапальну й антимікробну дію, 14 — використовуватиметься для парентерального живлення і боротьби з шоком. Крім зазначених, створено засоби, що мають гіполіпопротеїдемічну, анальгезуючу, протисудорожну та антидотну дію. Можна констатувати, що створення нових лікарських препаратів у республіці ведеться практично по всіх галузях клінічної медицини. Найактивніше цю роботу ведуть науково-дослідні інститути: фармакології і токсикології (Київ), ендокринології та хімії гормонів (Харків), гематології та переливання крові (Львів), гастроenterології (Дніпропетровськ), ендокринології та обміну речовин (Львів), а також Харківський фармацевтичний, Львівський та Запорізький медичні інститути.

У десятій п'ятирічці темпи створення нових лікарських засобів дещо зростатимуть. Тільки за минулій рік одержано дозвіл на проведення клінічних випробувань шести нових препаратів, п'ять засобів

пройшло поглиблену експериментальну перевірку, ще дев'ять препараторів досліджуються в лабораторіях. Результативність роботи значною мірою визначається організацією досліджень. Це положення можна проілюструвати на прикладі республіканської проблемної комісії «Вишукування і вивчення нових фармакологічних засобів». Безсумнівним досягненням цієї комісії є створення цільової республіканської програми наукових досліджень по вишукуванню високоектичного протизапального препарату нестероїдної природи. Програму було схвалено президією вченої медичної ради і затверджене колегією Міністерства охорони здоров'я УРСР у травні 1976 року. Результати виконання первого етапу програми дають можливість твердити про безсумнівну перспективність програмно-цільового, активного планування наукових досліджень і доцільність поширення цього методу. Слід зазначити, що велика частина наукового потенціалу фармакологів і представників інших фармацевтичних наук сконцентрована у вузах, тому питання комплексування і координації досліджень тут набувають першочергового значення. З врахуванням сучасних завдань, вимог, методичних підходів і досягнутого рівня знань найбільшої результативності можна чекати від колективів, що об'єднали свої зусилля у розробці конкретної проблеми. При такій організації досліджень будуть одержані і більш цінні результати для впровадження в практику охорони здоров'я. Тому кафедрам фармакології медичних інститутів слід переходити від роз'єданості, прагнення розробляти «свою» тематику до участі у виконанні великих комплексних тем і цільових програм.

Чимало науково-дослідних інститутів не приділяють належної уваги питанням вишукування нових лікарських засобів. Активно пошук нових засобів ведуть усього близько чверті науково-дослідних інститутів Міністерства охорони здоров'я УРСР, у той же час практично всі інститути клінічного профілю розробляють нові методи лікування захворювань. Про можливості і перспективи поєднаної розробки нових методів лікування і створення оригінальних препаратів свідчить позитивний досвід Дніпропетровського науково-дослідного інституту гастроenterології, колектив якого створив п'ять нових препаратів.

Найважливішим фактором підвищення ефективності наукових досліджень є розвиток форм організаційної роботи республіканської проблемної комісії «Вишукування і вивчення нових фармакологічних засобів» і головного по проблемі Київського науково-дослідного інституту фармакології і токсикології — у першу чергу активного планування, удосконалення системи впровадження, мобілізації зусиль вчених на розв'язання першочергових завдань охорони здоров'я. В цьому напрямі слід зробити дуже багато.

Найсерйознішої уваги заслуговує проблема фітотерапії. В епоху різкого зростання медикаментозної хвороби і безконтрольного застосування все зростаючого потоку лікарських засобів чимало лікарів все частіше звертаються до ліків рослинного походження. У проблемі фітотерапії багато суперечного, неясного, навколо окремих засобів створюється нездоровий ажіотаж, серед хворих і медичних працівників, на жаль, нерідко виникають думки, далекі від справжніх наукових висновків. Питання фітотерапії не знайшли належного відображення у програмах підготовки лікарів різних спеціальностей. Фармакологам, фармацевтам та клініцистам необхідно розібратися в найактуальніших питаннях фітотерапії, поставити її по-справжньому на наукову основу. Слід об'єктивно оцінити досвід лікування лікарськими рослинами, нагромаджений на протязі багатьох століть, зробити найважливіші досягнення фітотерапії доступними широкому колу лікарів. Очевидно, фітотерапія зможе надати неоціненну допомогу при проведенні пізнньої медичної реабілітації як підтримуюче або профілактичне

лікування при найрізноманітніших станах, особливо в амбулаторній практиці.

Розробка багатьох проблем фармакології вимагає активної участі представників різних спеціальностей. Уже стала правилом розробка нових лікарських препаратів закладами не тільки Міністерства охорони здоров'я, а й Академії наук УРСР, а також інших відомств. Така співдружність учених дає можливість значно підвищити якість і скоротити строки розробок, тому її потрібно всіляко розвивати.

Створення нового лікарського засобу — по суті винахідницька робота, і дійсно, переважна більшість таких розробок захищається авторськими свідоцтвами. Однак багато з них не мають сукупності ознак, що дозволяють провадити патентування за рубежем і продавати ліцензії. Сьогодні ми маємо право чекати від розробітників не тільки принципіальної новизни створюваного препарату, але й здатності пристояти кращим світовим зразкам, тобто мати високу патентно- і конкурентоздатність.

Для швидшого впровадження нових фармакологічних препаратів має значення не тільки правильна організація їх розробки, але і система оцінки ефективності та нешкідливості їх відповідно до сучасних вимог, а також правильне додержання всіх етапів впровадження нових лікарських засобів на різних рівнях. Розв'язанню цих питань значною мірою сприяє наказ Міністерства охорони здоров'я СРСР від 16 грудня 1976 р. № 1186 «Про заходи по дальшому удосконаленню порядку оформлення дозволу на медичне застосування і передачу для промислового виробництва нових лікарських засобів», а також широкий обмін досвідом і розвиток системи інформації. У нашій республіці доброю традицією стали щорічні наради керівників клінічних баз за участю представників Управління по впровадженню нових лікарських засобів і медичної техніки Міністерства охорони здоров'я СРСР. У 1976 р. проведено Всесоюзний симпозіум по нових протиалкогольних препаратах з широким залученням працівників практичної охорони здоров'я (м. Житомир), у 1977 р. буде проведено Всесоюзний симпозіум по нових протипухлинних засобах (м. Львів).

З питань розробки і впровадження нових лікарських засобів успішно розвивається міжнародне співробітництво, передусім з країнами РЕВ. Минулого року у Києві було проведено виставки фармацевтичних препаратів польського торгового об'єднання «ЦІЕХ» і зовнішньоторгового підприємства Угорської Народної Республіки «Медімпекс». Великий інтерес викликав проведений Міністерством охорони здоров'я УРСР разом з Югославським хіміко-фармацевтичним заводом «Галеніка» науковий симпозіум по результататах вивчення бруфену, компламіну і дитячих форм бактриму і пентрексилу. На симпозіумі були представлені повідомлення з нашої країни, Югославії, Англії, ФРН.

Важливим етапом у роботі наукових колективів республіки стане III з'їзд фармакологів УРСР, на якому, крім ряду загальних та організаційних питань, розглядається найважливіші проблеми фармакології нейро- і психотропних, серцево-судинних, протипухлинних і противапальних засобів, токсикології та речовин, що діють на процеси обміну. На трьох пленарних і десяти секційних засіданнях буде заслушано й обговорено 115 доповідей. З'їзд підведе підсумки роботи і накраслить шляхи дальших досліджень. Найважливішим результатом роботи з'їзду має стати його вплив на дальнє удосконалення організації досліджень і, перш за все, основних їх етапів — планування і впровадження, що врешті-решт визначають ефективність усієї наукової роботи.

# *До питання про дальнє підвищення ролі фармацевтичних працівників у системі охорони здоров'я*

УДК 615.15:037

## **УДОСКОНАЛЕННЯ ЯКОСТІ ПІДГОТОВКИ ПРОВІЗОРІВ — ОДНА З УМОВ ПІДВИЩЕННЯ РІВНЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ**

**P. M. НАЗАРОВ**

*Головне управління навчальних закладів Міністерства охорони здоров'я СРСР*

Розвиток вищої медичної освіти тісно зв'язаний з завданнями, які були поставлені XXIV і XXV з'їздами КПРС перед органами охорони здоров'я про всіляке підвищення рівня медичного обслуговування населення.

Головним завданням сучасної медичної науки і практики є збереження і зміцнення здоров'я населення, підвищення працездатності і продовження активного, повноцінного життя людини, висока культура медичного обслуговування. Беручи до уваги ці найважливіші напрями в розвитку охорони здоров'я, Міністерство охорони здоров'я здійснило заходи, спрямовані на всіляке підвищення якості підготовки медичних кадрів, у тому числі і фармацевтичних.

Принципово новою є введена з 1968 року нова форма підготовки лікарів на лікувальних і педіатричних факультетах медичних інститутів — дворічна первинна спеціалізація в до- і післядипломні періоди навчання (субординатура та інтернатура).

Основне завдання первинної спеціалізації в субординатурі та інтернатурі є підготовка лікаря загального профілю з основних клінічних дисциплін: терапії, хірургії, акушерства та гінекології, педіатрії, дитячої хірургії.

Сьогодні нова система підготовки лікарів з дворічною безперервною спеціалізацією в субординатурі та інтернатурі затвердила себе як вищий ступінь підготовки спеціалістів на цьому етапі.

Вища фармацевтична освіта, як органічна частина радянської охорони здоров'я, зростала і розвивалася разом з вищою медичною освітою і стала відображенням державної системи забезпечення населення лікарською допомогою. Розвиток вищої фармацевтичної освіти тісно зв'язаний з соціальним ладом суспільства, матеріальними умовами життя народу, успіхами науки і формами організації охорони здоров'я. В міру удосконалення організаційних форм лікарського забезпечення населення, розширення мережі аптечних установ, впровадження у приготування ліків нових складних технологічних процесів, хімічних та фізико-хімічних методів аналізу змінювалася суть підготовки вищих фармацевтичних кадрів.

Уже в роки першої п'ятирічки в країні було відкрито велику кількість аптек, але охорона здоров'я у той час відчувала гостру потребу у фармацевтичних кадрах, відставали наукові дослідження в галузі фармації і майже не було науковців.

Нині підготовку вищих фармацевтичних кадрів за спеціальністю «проводізор» здійснюють у п'яти спеціальних фармацевтичних інститутах і 21 фармацевтичному факультеті медичних інститутів. Мережа вищих медичних навчальних закладів дислокована в усіх районах нашої країни. Значно зросла кількість студентів і спеціалістів-проводізорів, що працюють в аптечних установах. І хоч сьогодні можна ще говорити про нестачу фармацевтичних кадрів і необхідність розширення їх підготовки, головним завданням є удосконалення якості підготовки спеціаліста-

провізора, в тому числі уточнення профілю підготовки спеціаліста у вищому фармацевтичному навчальному закладі на основі аналізу розвитку фармацевтичної науки та практики, а також всебічне підвищення якісного та професійного рівня підготовки провізорів.

Ми повинні глибоко продумати питання, провізора якого профілю маємо сьогодні готовувати, беручи до уваги те, що йому доведеться працювати у 80—90-их роках; яким має бути цей профіль: широким, загальним або вузьким (проводор-організатор, провізор-технолог, провізор хімік-аналітик, клінічний провізор і т. д.).

З метою підвищення якісного та професійного рівня підготовки провізора у вищих фармацевтичних навчальних закладах з 1973—1974 навчального року введено новий навчальний план з п'ятирічним строком навчання, одним з найважливіших положень якого є підсилення марксистсько-ленінського виховання студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів. Сучасний спеціаліст повинен мати твердий науковий марксистсько-ленінський світогляд, виховуватися в дусі комуністичного ставлення до навчання і праці, володіти навичками організаторської та громадсько-політичної роботи.

Друге невідкладне завдання — виховання у радянських спеціалістів високих моральних якостей, принципів етики і фармацевтичної деонтології. Це особливо важливо для фармацевтичної спеціальності, оскільки спеціалісти цього профілю повинні працювати з людьми, що вимагають особливого чуйного ставлення. Тому деонтологія — вчення про обов'язки медичного працівника перед хворим, має пронизувати навчальний процес на протязі всього періоду навчання, на всіх кафедрах. Питання фармацевтичної етики і деонтології повинні органічно включатися в навчальний процес у період проходження виробничої та навчальної практики, під час спеціалізації на десятому семестрі.

У новому навчальному плані передбачено і ранню профорієнтацію студентів в їх майбутній спеціальності: на першому році навчання введено курс «Введення у спеціальність». Це перша дисципліна, яка знайомить тих, хто поступив у фармацевтичний вуз, з їх спеціальністю; тому важливо правильно організувати читання даного курсу, залучаючи до цього провідні кафедри і заслужених практичних працівників.

Друга принципова зміна нового навчального плану, що зумовила п'ятирічний строк навчання, полягає у виділенні десятого семестру для первинної спеціалізації випускників фармацевтичних вузів.

Виділення дев'ятого семестру цілком на проходження студентами виробничої практики і наступного десятого семестру на первинну спеціалізацію дасть можливість уже у вищому навчальному закладі поглибити практичну підготовку студентів з усіх розділів спеціальності, з якими їм доведеться мати справу відразу ж після закінчення навчального закладу.

Важливим питанням проведення спеціалізації на десятому семестрі, який по суті визначає її зміст і напрямленість, є бази проведення первинної спеціалізації. У цьому питанні необхідно подолати перш за все існуючий психологічний бар'єр професорів і викладачів і чітко визначити, що десятий семестр — це не робота студентів на кафедрах. Це робота студентів безпосередньо в аптечних установах, де вони на основі узагальнення одержаних у вузі теоретичних і практичних навичок повинні навчитися застосовувати їх, спочатку з допомогою викладача, у своїй першій практичній самостійній роботі.

Дуже серйозно слід обговорити і визначити зміст роботи студентів на десятому семестрі. Основним критерієм первинної спеціалізації на десятому семестрі, на наш погляд, є вивчення посадових обов'язків, які молоді провізори виконуватимуть після закінчення інституту. Тому первинна спеціалізація має проводитися на цих посадах.

Привертає увагу питання про проходження виробничої практики на дев'ятому семестрі з наступною спеціалізацією на десятому семестрі, бо від організації виробничої практики багато в чому залежить якісна сторона проведення першенної спеціалізації. Зміст виробничої практики також необхідно наблизити до вимог майбутньої практичної діяльності провізорів.

Як і раніше, в навчальному плані закладено систему підготовки, що дає можливість послідовно і планомірно формувати мислення майбутнього провізора. На перших двох курсах викладаються теоретичні дисципліни (вища математика, фізика, хімія, мікробіологія, ботаніка, анатомія, фізіологія), які створюють передумову для наступного вивчення фармацевтичних дисциплін.

З п'ятого семестру студенти починають вивчати фармацевтичні дисципліни, що забезпечує поступове освоєння ними навичок і принципів роботи у фармацевтичних установах. На нашу думку, така підготовка вищих фармацевтичних кадрів на даному етапі цілком задовільна. Але якщо говорити про спеціаліста 80—90-их років і зв'язувати його підготовку з поставленими перед фармацією завданнями, то, очевидно, слід думати і про зміну в навчальному плані викладання дисциплін. З цієї точки зору необхідно глибоко проаналізувати зміст сьогоднішнього плану, який характеризується таким співвідношенням дисциплін до загальної кількості годин навчального плану: загальнотеоретичні дисципліни (вища математика, фізика, ботаніка, анатомія та фізіологія, мікробіологія) — 736 год. (13% до загальної кількості годин навчального плану), хімічні дисципліни (неорганічна, органічна, фізична та колоїдна, біологічна, фармацевтична, токсикологічна хімія) — 1512 год. (27,7%), у тому числі теоретичні хімічні дисципліни (без фармацевтичної токсикологічної хімії) — 896 год. (16,4%), фармацевтичні дисципліни (технологія ліків, економіка та організація фармації, гігієна аптечних установ, фармакогнозія, фармакологія) — 1303 год. (24%). Співвідношення фармацевтичних дисциплін між собою по основному курсу таке: технологія ліків — 464 год. (8,5%), фармацевтична хімія — 426 год. (7,8%), токсикологічна хімія — 90 год. (1,6%), фармакогнозія — 254 год. (4,6%), економіка та організація фармації — 228 год. (4,1%).

Безумовно, новий навчальний план з першенною спеціалізацією є найважливішою умовою підвищення якості підготовки провізорів. Однак ця підготовка має бути тісно зв'язана з наступним стажуванням і удосконаленням провізорських кадрів.

До цього часу питанню про проведення стажування на місцях приділяється недостатньо уваги. Багато керівників посилаються на введення нових навчальних планів, в яких передбачено спеціалізацію на останньому семестрі інституту. Однак стажування є обов'язковою формою підготовки спеціалістів і проводити його слід вже тепер.

Наступним етапом після стажування є післядипломна спеціалізація провізорів в окремих інститутах та факультетах удосконалення на посадах, на яких вони працюватимуть. Ця спеціалізація провізорів провадитиметься після стажування і року роботи за спеціальністю.

У зв'язку з введенням спеціалізації на десятому семестрі стажування постає питання про перегляд циклів спеціалізації в інститутах удосконалення лікарів і збільшення питомої ваги циклів тематичного удосконалення.

Не менш важливою умовою удосконалення навчання є приведення навчальних програм у відповідність з досягненнями фармацевтичної науки і практики фармації.

Отже, навчальний план і програма дисциплін — це два державних документи, які визначають зміст і рівень підготовки спеціаліста. Але

ці документи не можуть переглядатися щороку, а рівень підготовки студентів має безперервно йти за розвитком науки. Тому тепер удосконалення викладання повинно проводитися за рахунок раціоналізації та інтенсифікації навчального процесу, підвищення уваги до організації і проведення занять зі студентами.

Які ж шляхи інтенсифікації навчального процесу?

Відомо, що найбільш творчою ланкою педагогічного процесу є лекція, матеріал якої має постійно удосконалюватися й поповнюватися.

Характерна особливість полягає в тому, що за порівняно короткий час студент повинен одержати найбільшу інформацію з питання, що викладається, на найсучаснішому науковому рівні. Беручи до уваги тенденцію до розвитку навичок самостійної роботи студентів над книгою і наявність підручників майже з усіх профільних дисциплін, лекції повинні відбивати лише основні проблемні питання курсу.

При все зростаючому потоці інформації немає необхідності викладати детально фактичний матеріал, слід робити більше узагальнень, щоб у відведений для лекцій час викласти в них найважливіше, найголовніше, нове, залишаючи місце для творчого мислення студентів; студент не повинен механічно сприймати і записувати те, що йому дається, він має навчитися творчо мислити, узагальнювати, аналізувати матеріал, і в цьому основне завдання лектора.

Між тим перевірки навчально-методичної роботи фармацевтичних вузів і факультетів показали, що питанню наочності викладання кафедри приділяються недостатньо уваги. Як правило, лекції хімічного профілю і з інших дисциплін читаються без демонстраційного оформлення. Кафедри недостатньо працюють над кінофікацією навчального процесу, про що свідчить той факт, що на кінофестивалі навчальних фільмів медичних вузів, що проходив у 1975 р. в Смоленську, з 26 фармацевтичних вищих навчальних закладів взял участь лише Львівський медичний інститут.

Велике значення в удосконаленні викладання на сучасному етапі мають комплексні лекції, як одна з форм інтеграції навчального процесу. Між тим і ця можливість не використовується спеціальними кафедрами.

Недостатньо застосовують кафедри й іншу ефективну форму розширення і поглиблення знань студентів — факультативні лекції. Здебільшого факультативні лекції читаються з загально-політичних і рідше — із спеціальних дисциплін. Читають їх звичайно перед державними екзаменами. Такі лекції носять оглядовий характер пройденого навчального матеріалу, але вони не можуть замінити систематично плавнованих факультативних лекцій на протязі всього семестру, в яких мають викладатися питання, що не обмежуються рамками навчальної програми і відбувають сучасний рівень розвитку науки, тобто те нове, що випереджає навчальну програму і необхідно спеціалісту сьогоднішнього дня.

У період спеціалізації (десятий семестр) — останнього етапу навчання студентів у вузі — лекції в жодному разі не повинні повторювати матеріал навчальної програми. Вони мають носити узагальнений або комплексний характер і висвітлювати найновіші досягнення в тій або іншій галузі фармації.

Другим важливим методом інтенсифікації навчання є інтеграція і спадкоємність викладання на базі максимальної самостійності роботи студентів. Педагогічний процес має будуватися за принципом переходу від вивчення методичних прийомів до виконання конкретних індивідуальних завдань і комплексних робіт в умовах аптечних установ.

Додержання цих принципів особливо важливо тепер, коли на десятуму семестрі вводиться первинна спеціалізація. Необхідно так по-

годити викладання дисциплін по курсах, щоб на кожному етапі навчання на протязі чотирьох років програми чітко визначали перелік практичних навичок, які мають виробити студенти на кожному курсі, і забезпечували спадкоємність викладання між курсами з наступною виробничою практикою і первинною спеціалізацією на десятому семестрі.

Для розв'язання питання максимальності самостійності роботи студентів необхідно методично удосконалювати проведення семінарських, лабораторних і практичних занять, наблизити їх до реальних умов дослідної і виробничої роботи. З цією метою корисним буде обмін досвідом організації та проведення таких занять.

Велика роль у питаннях інтенсифікації навчального процесу надається вихованню спеціаліста, здатного творчо застосовувати в практичній діяльності останні досягнення науки і нові методи роботи. В цьому плані велике значення має заличення студентів до навчально-дослідної роботи (НДРС), яка повинна бути обов'язковою для всіх і органічно вплітатися в навчальний процес, пронизуючи всі його етапи і форми: від лекцій та лабораторних занять до виробничої практики. З цією метою на лабораторних заняттях усіх студентів слід забезпечити індивідуальними завданнями, щоб у межах занять кожний студент по ходу засвоєння основного програмного матеріалу одержував завдання, пов'язане з поточною тематикою лабораторних робіт. Водночас виконання такого завдання має вимагати індивідуальної творчості, дослідницького підходу. Для ефективності цієї роботи кафедри повинні забезпечити кожного студента навчально-методичними вказівками. В цьому плані заслуговує на увагу робота ряду кафедр фармацевтичного факультету І Московського медичного інституту ім. І. М. Сеченова, П'ятигорського фармацевтичного інституту, де розроблені навчально-методичні вказівки до лабораторних занять з фармацевтичної хімії з впровадженням елементів НДРС.

Пряме відношення до питання про якість підготовки спеціаліста має також питання про державний екзамен, що лишається основною і традиційною формою контролю знань студентів-випускників.

В останні роки у багатьох вузах стала застосовуватися інша, більш прогресивна форма оцінки знань студентів — дипломні роботи. Першими, хто впровадив у себе це починання, були фармацевтичні факультети Львівського медичного і Ленінградського хіміко-фармацевтичного інститутів, де поряд з державними екзаменами студентам було надано можливість захищати дипломні роботи. Ця форма атестації студента-випускника з кожним роком все ширше використовується, і тепер захист дипломних робіт знайшов місце майже в усіх фармацевтичних вузах.

Беручи до уваги тенденцію вузів до розширення фронту дипломних робіт, новий навчальний план передбачає заміну державних екзаменів захистом дипломних робіт для студентів, що мають відмінну і добру успішність, по чотирьох профільних дисциплінах. Однак слід зазначити, що студенти, які складають державні екзамени, і дипломники знаходяться в нерівноцінному становищі. Дипломник не складає державних екзаменів. Дипломну роботу він виконує за рік-півтора при активній допомозі викладача-консультанта. Інтерес дипломника й увага до профільних дисциплін, крім тієї, по якій він виконує дипломну роботу, стає слабішим, а оцінку при випуску він одержує по дипломній роботі, яка майже завжди оцінюється відмінно.

Незважаючи на це, ми вважаємо, що захист дипломних робіт є більш прогресивною формою атестації студента при випуску його з вузу.

Приймаючи захист дипломних робіт, як форму атестації студента-випускника, слід докорінно змінити їх характер і не відступати від

встановлених до них вищою школою вимог. Дипломна робота у вищих фармацевтических навчальних закладах повинна виконуватися тільки по спеціальніх профільних фармацевтических дисциплінах. Спеціальна кафедра може здійснювати комплексування із теоретичними кафедрами за умови, що тема дипломної роботи відповідає завданням, поставленим перед спеціальною кафедрою, і основне керівництво дипломною роботою здійснюватиме спеціальна кафедра. Тематика дипломних робіт має відповідати реальним потребам фармацевтических закладів.

У дипломних роботах повинен відбиватися весь комплекс знань студента по спеціальних дисциплінах з перевагою питань тієї дисципліни, з якої виконується дипломна робота. Інакше кажучи, дипломна робота випускника повинна містити матеріали, що характеризують в цілому підготовку студента по спеціальності. До виконання дипломних робіт слід допускати студентів, що мають відмінну і добру успішність.

Однак основною формою атестації студентів продовжують лишатися державні екзамени, бо до переведення всіх студентів на дипломні роботи вузи не підготовлені. Все це не виключає можливості пошуку інших, більш удосконалених форм атестації студентів-випускників. Наприклад, в порядку досвіду деякі вузи можуть використати комплексний державний екзамен, як це робиться в ряді інших країн.

Стосовно до фармації на випускному екзамені можна запропонувати студенту розібрati з точки зору спеціальних дисциплін рецепт виготовлення складної багатокомпонентної лікарської суміші заводського або аптечного виготовлення. Розираючи рецепт, студент зможе показати комплекс своїх знань і в галузі приготування ліків за цим прописом, і в галузі аналізу цієї суміші, розповісти про фармакогностичні ознаки лікарського інгредієнта, якщо він рослинного походження, правила зберігання та відпуску ліків, дози і дію. Такий комплексний екзамен показав би, як випускник орієнтується в ряді зв'язаних між собою питань, як вміє знання однієї дисципліни застосувати і використати для іншої. Це дало б можливість і кафедрам у процесі навчання студентів більше комплексуватися по суміжних питаннях. Безумовно, до такого екзамена студента треба готовувати, що можна робити в період виробничої практики на дев'ятому і спеціалізації на десятому семестрах.

Ми зупинилися на тих сторонах поліпшення процесу навчання у вузі, над якими нині працює вся вища школа і без здійснення яких неможливо готовувати спеціалістів на сучасному етапі розвитку нашого суспільства. Але поряд з цим працівники фармацевтических вузів мають також провести велику роботу по підведенню наукових обґрунтувань до організації і проведення навчання студентів. Для цього необхідно створити конкретну модель спеціаліста, яка б відповідала запитам практичної фармації. Створення такої моделі стане тим критерієм, що дасть можливість визначити обсяг знань по кожній дисципліні, уточнити послідовність їх викладання і необхідне місце в навчальному плані, визначити зміст навчального матеріалу у програмах.

Розв'язання всіх цих питань сприятиме дальшому поліпшенню якості спеціалістів, що випускаються фармацевтическими вузами країни.

**ЗМІНА ХАРАКТЕРУ ДІЯЛЬНОСТІ ПРОВІЗОРА У ПРОЦЕСІ ДАЛЬШОГО  
УДОСКОНАЛЕННЯ ОБСЛУГОВУВАННЯ НАСЕЛЕННЯ  
МЕДИКАМЕНТАМИ**

**А. І. ТІНЦОВА**  
*Всесоюзний науково-дослідний інститут фармації*

Радянський Союз вступив у шістдесятиріччя від дня Великої Жовтневої соціалістичної революції і в другий рік десятої п'ятирічки. Пере-  
мога соціалізму забезпечила динамічний розвиток економіки, зміцнення і розширення соціалістичних відносин, усієї політичної системи Радянської держави. Вперше у нашій країні утворилася нова історична спільність людей — радянський народ. Завоювання народу втілені в повне глибокого сенсу і значення поняття — соціалістичний, радянський спосіб життя.

Серед соціальних факторів, що визначають соціалістичний спосіб життя і його якісний бік, усе більшого значення набуває охорона здоров'я. Взаємозв'язок між соціалістичним способом життя й охороною здоров'я проявляється у підвищенні життєвого рівня народу, у поліпшенні стану здоров'я населення, в охороні оточуючого середовища, в конкретних виконаннях соціальної програми Комуністичної партії. Зростання соціальної ролі медицини означає і зростання вимог до лікарського забезпечення органів охорони здоров'я і населення країни, рівень і чіткість якого у значній мірі визначають спеціалісти. Створена за роки Радянської влади система підготовки вищих фармацевтичних кадрів в основному задовольняє потреби країни. Однак розвиток науково-технічного прогресу висуває перед вищою школою нові завдання по підготовці і вихованню висококваліфікованих спеціалістів, здатних органічно поєднати досягнення науково-технічної революції з перевагами соціалізму.

Фармацевтичні інститути і факультети покликані готовувати провізорів, що відповідатимуть сучасним і майбутнім вимогам і запитам охорони здоров'я та аптечної служби країни. Ми не можемо готовувати спеціалістів з вимогами на сьогоднішній день, ми зобов'язані готовувати їх з прогнозом на той час, коли фармацевтичні заклади в деякій мірі змінять характер роботи і у провізора з'являться нові функції.

Але як би не змінилися функції провізора, найважливіше значення у підготовці кадрів має марксистсько-ленінська освіта, ідеологічне загартування. «Вчення марксизму-ленінізму,— говорив товариш Л. І. Брежнєв на Всесоюзному зльтоті студентів,— це основна невід'ємна частина знань спеціаліста будь-якого профілю»<sup>1</sup>. Комуністичний світогляд провізора формується у процесі вивчення суспільних наук і соціальних дисциплін. Провізори мають бути виховані у дусі високої громадянськості, великої внутрішньої дисципліни, принциповості, вміти з класових позицій оцінювати соціальні явища, правильно орієнтуватися у сучасній ідеологічній боротьбі й активно вести боротьбу з проявленням буржуазної ідеології.

Випускники фармацевтичних інститутів і факультетів повинні оволодіти необхідним обсягом спеціальних знань у галузі фармації і виховати у собі почуття необхідності поповнення знань та вміння орієнтуватися у найновішій науковій та політичній інформації.

Професія провізора, як і лікаря,— гуманна професія, і виховання цих спеціалістів визначено законом про охорону здоров'я Радянського Союзу і присягою-клятвою.

<sup>1</sup> Л. І. Брежнєв. Промова на Всесоюзному зльтоті студентів 1971 р. Політ-видав України, 1971, стор. 9.

За перспективним планом на 1980—1990 рр. кількість аптек за цей період значно зросте у порівнянні з 1975 р. При цьому збереже своє значення наша традиційна госпрозрахункова аптека, середня потужність якої зросте. Значного розвитку дістануть аптеки готових лікарських форм, спеціалізовані аптеки (дитячі, по продажу рослинної сировини та ін.), центральні районні та міські аптеки. За спеціальними проектами будуватимуться міжлікарняні та лікарняні аптеки, які переїдуть у підпорядкування аптечним управлінням. Усі аптеки (і госпрозрахункові, і лікарняні) будуть обладнані типовим обладнанням і засобами малої механізації. При цьому рівень готових лікарських форм становитиме 90%. Постає питання, чи зміниться за цих умов виробнича й управлінська діяльність провізора. Безсумнівно, так. Деякі функції відімрутъ як непотрібні, інші, нові,— навпаки, з'являться. А чи потрібний той великий обсяг знань, який здобуває нині провізор? Так, потрібний і з цілого ряду напрямів майбутньої діяльності провізора цей обсяг на сьогодні недостатній. Дійсно, в найближчі роки значно розшириться асортимент лікарських препаратів, з'являться нові біологічно активні речовини рослинного походження та органічного синтезу, більш складними стануть лікарські засоби, збільшиться потік інформації про нові лікарські препарати, про їх взаємодію при одночасному і послідовному вживанні, особливості зберігання та правила застосування лікарських засобів і т. д.

В аптечні управління на різних рівнях і в аптеку впроваджува-тиметься автоматизована система управління, електронно-обчислювальна техніка, ширше застосовуватимуться фізико-хімічні методи в контролі якості складних лікарських засобів та лікарських препаратів. Від провізора вимагатимуться поглиблени знання по охороні оточуючого середовища і раціональному використанню природних ресурсів. У провізора розшириться консультативна сфера діяльності: при відпуску ліків хворому та інформації лікарів про нові лікарські препарати, правила їх застосування, сумісність і послідовність введення, взаємодію, можливість заміни і т. д.

Сучасний терапевтичний арсенал ліків винятково багатий: за деякими даними світовий банк становить близько 25 тисяч лікарських засобів. В СРСР асортимент лікарських препаратів і виробів медичного призначення становить більш як 6 тисяч назв. У дев'ятій п'ятирічці освоєно промисловий випуск близько 180 нових лікарських засобів. У десятій п'ятирічці передбачається створити та освоїти серійне виробництво більш як 200 нових лікарських препаратів. У цьому зв'язку зростає необхідність освоєння провізором більш багатогранної інформації з хімізму нових ліків, перш за все фармакологічної їх дії, показання і протипоказання до застосування. Особливе значення набуває знання сумісності та несумісності ліків при одночасному і послідовному вживанні.

В останні роки збільшилась кількість повідомлень про летальний кінець хворих від взаємодії ліків при одночасному вживанні. Взаємодія ліків проявляється у біологічних процесах, що проходять в організмі, в обміні речовин, у розподіленні препаратів та елімінації, у всмоктуванні та транспортації. І провізор зобов'язаний знати ці процеси та їх вплив на терапевтичний ефект. Не випадково цьому питанню приділяється велике значення і в багатьох університетах світу вони висвітлюються в спеціальних курсах з біофармації та клінічної фармації. Ці взаємодії можуть мати надзвичайно складний і різновідмінний характер і, щоб їх правильно оцінити, провізор повинен вміти застосовувати весь комплекс знань фізико-хімічних, біологічних та фармацевтичних дисциплін. Очевидно, те, що ми сьогодні даемо студентам, буде ще недостатнім.

Взаємодія лікарських речовин може бути зумовлена їх синергіз-

мом, антагонізмом і несумісністю. Наведемо деякі приклади: при одночасному вживанні барбітуратів з антикоагулянтами, особливо в осіб похилого віку, змінюється їх терапевтична дія (в результаті антагонізму). При одночасному вживанні антидепресантів з гіпотензивними засобами проявляється токсичний синергізм. Прийом діуретиків при підвищенному тиску в поєднанні з проносними засобами викликає електролітичне порушення — гіпокаліємію. Антибіотики широкого спектра дії впливають на ферменти травного тракту, що беруть участь в обміні і всмоктуванні, наприклад, серцевих глікозидів, сульфаниламідів. При пероральному вживанні ліків необхідно брати до уваги взаємодію їх із складом іжі. Відмічається, що склад іжі впливає на всмоктування ліків і може змінювати їх фармакодинаміку.

У зв'язку з ускладненням екстреморальної рецептури провізор повинен критично аналізувати поєднання інгредієнтів у пропису рецепті, їх сумісність, дози, правильно визначити технологію, беручи до уваги її вплив на біологічну доступність препарату. Все гостріше постає проблема алергії від ліків. І введення будь-якої допоміжної речовини, стабілізатора, консерванта провізор має оцінити також з цього боку. Він повинен володіти усіма методами контролю якості ліків, знати про вплив матеріалу і конструкції тари, упаковки й укупорки на збереження лікарських засобів.

Зміниться також характер і ставлення до лікарських рослин, значення яких, незважаючи на зростання синтетичних засобів, не знижуватиметься. Навпаки, провізор повинен більш глибоко знати про склад діючих речовин, їх біологічну значущість. Сьогодні збирна відповідь «протизапальна дія», «сечогінна дія» вже не задовольнить ні лікаря, ні хворого, оскільки культурний і загальноосвітній рівень населення значно зрос.

Проблема охорони оточуючого середовища і раціональне використання природних ресурсів має пряме відношення до правильного і беरежливого використання лікарських рослин.

Провізор повинен вміти скласти план заготівлі лікарських рослин з використанням наукових основ експлуатації заростей, з врахуванням сучасних даних по ресурсах, провести організацію заготівлі сировини із збереженням заростей і забезпеченням поновлення лікарських рослин у природі. Він має бути консультантом по прийманню і сушінню лікарських рослин, а також консультувати хворих про правильне приготування витяжок з лікарської рослинної сировини. Так, наприклад, в анотаціях на квіти ромашки алтечної зазначено: «квітки ромашки заливають кропом, кип'ятять 10 хвилин...» (1975 р.), «квітки ромашки заливають кропом, настоюють...» (1976 р.), а правильне приготування настою полягає в обов'язковому кип'ятінні, оскільки в цей час утворюються азулени, які мають протиалергічну дію і підсилюють протизапальну активність настою.

Зміна характеру виробничої діяльності провізора зумовлює необхідність перегляду навчальних планів, програм. При цьому перш за все слід мати на увазі, що:

1. Провізор повинен мати більш глибоку загальнобіологічну і загальномедичну підготовку.
2. Провізор повинен мати більш глибоку математичну підготовку, володіти методами складання розрахункових рівнянь і оптимізації технологічних процесів математико-статистичними та іншими способами.
3. Провізор повинен мати кращу фізико-хімічну підготовку і володіти найновішими методами інструментального аналізу (УФ, ІЧ спектрофотометрія, поляографія, різні види хроматографії).

У зв'язку з розширенням мережі аптек значна частина випускників працюватиме в аптечних установах як керівники аптек і підрозділень. Провізор-випускник повинен готовуватися до управління аптеч-

ними установами, мати уявлення про роботу всіх відділів аптечного управління й аптеки, розв'язувати складні науково-організаційні, економічні питання, вести виховну роботу в колективі, підтримувати і розвивати ініціативу мас.

Провізор-керівник повинен вміти розв'язувати поточні питання, впроваджувати наукову організацію праці у виробничу роботу і бачити перспективу розвитку аптечного господарства.

Провізор повинен розуміти зміст і закономірності науково-технічного прогресу, шляхи використання його досягнень і бути активним борцем за науково-технічний прогрес в аптечній службі, вміти складати плани і прогноз розвитку аптечної установи, критично оцінити її роботу, розробити пропозиції відповідно до загального напряму розвитку охорони здоров'я.

Провізор має знати питання планування, обліку і звітності, основні показники роботи аптечної установи і окремих її подразділень, вміти провести економічний аналіз виробничої, торгової та фінансової діяльності, знати основні принципи господарського розрахунку, економіку аптечної установи, виявляти резерви і здійснювати режим економії. Спеціаліст з вищою фармацевтичною освітою повинен вміти визначити потребу в лікарських препаратах та інших медичних засобах.

Провізор-керівник разом з партійною і громадськими організаціями має проводити роботу по вихованню кадрів у дусі комуністичного ставлення до праці, додержання трудової дисципліни, гуманного ставлення до хворого. Він повинен вміти створити атмосферу товариськості, взаємодопомоги і поваги до праці кожного члену колективу.

Отже, ми повинні піднести рівень підготовки провізора на новий якісний рівень, який би точніше відповідав актуальним потребам охорони здоров'я. Нам слід готувати спеціаліста, щоб вмів мислити, узагальнювати, аналізувати, правильно оцінювати кожну конкретну життєву обставину. Випускники вуза повинні виробити в собі потребу до поповнення знань, вміння працювати з літературою і добре володіти іноземною мовою.

Для висококваліфікованого молодого спеціаліста недостатньо засвоїти програмний матеріал, йому необхідно набувати навичок дослідника. І завжди ми повинні пам'ятати, що головне — це особистий приклад викладача — вихователя вищої школи, його наукова та професіональна ерудиція, кваліфікація, високі моральні якості.

УДК 615.15:37

## ДО ПИТАННЯ ДАЛЬШОГО УДОСКОНАЛЕННЯ ВИЩОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОСВІТИ В НАШІЙ КРАЇНІ

М. П. ЄЛІНОВ

Ленінградський хіміко-фармацевтичний інститут

У вік науково-технічного прогресу з усією гостротою виникають проблеми удосконалення діяльності людини, в якій би сфері вона не працювала. Це в рівній мірі відноситься і до охорони здоров'я, від стану якого залежить здоров'я і працездатність населення нашої країни.

Складовою частиною охорони здоров'я є фармацевтична служба у вигляді аптек, аптечних установ і фармацевтичних фабрик, підпорядкованих системі міських, обласних, республіканських і союзного аптечно-управління.

Головними постачальниками кадрів для зазначених установ є фармацевтичні інститути (факультети) і фармацевтичні училища, що готують відповідно провізорів та помічників провізорів.

Бурхлива урбанізація і будівництво нових населених пунктів і міст супроводжуються відкриттям численних нових лікарень, поліклінік і аптек. Кількість останніх досягла до 1976 року майже 30 тисяч. У зв'язку з цим постійно зростає потреба у фармацевтичних кадрах. Однак уже тепер спостерігається певна невідповідність між характером підготовки, наприклад, провізорів і цілями науково-практичної фармації. У цьому зв'язку слід схвалити ініціативу редакції «Фармацевтичного журналу», що відкрив дискусію про роль фармацевта у забезпечені охорони здоров'я. Вижливі думки з цього приводу висловили такі автори, як М. М. Туркевич, Д. П. Сало, Л. Т. Коломієць та І. М. Боднар, Т. Л. Дьяченко, Є. Є. Борзунов та інші, О. М. Кудрін. Однак слід зауважити, що повної узгодженості в думках і пропозиціях поки не вироблено. Це і зрозуміло, оскільки порушене питання є достатньо складним. Між тим ситуація, що склалася в галузі фармації, така, що вона може і повинна бути піддана критичному аналізу.

Перш за все, постачальниками готових ліків у нашій країні все частіше виступають заводи медичної промисловості і функція аптек у виготовленні лікарських форм за рецептами дедалі звужуватиметься.

Кадри для фармацевтичних заводів підготовляються на спеціалізованому хіміко-технологічному факультеті Ленінградського хіміко-фармацевтичного інституту. Це інженери хіміки-технологи: по синтезу лікарських речовин, по галенових препаратах і по препаратах біологічного синтезу (антибіотики, полісахариди, ферменти, вітаміни, амінокислоти та ін.). Отже, направлення провізорів на заводи Міністерства медичної промисловості СРСР має бути актом винятковим, оскільки подібні спеціалісти не мають інженерної підготовки і не зможуть посправжньому забезпечити науково-технічний прогрес підприємств.

Друга тенденція нашого фаху, про яку говорять на представницьких нарадах, — це поступовий перехід в СРСР до безоплатного лікарського обслуговування населення. У цьому випадку виражена нині торгова функція аптеки також відімре. Виникає питання, чим же тоді займатиметься провізор.

Третя особливість нашої дійсності полягає в тому, що арсенал лікарських засобів незмірно збільшився і продовжує зростати. В такій ситуації лікарям різного профілю неможливо запам'ятати не лише всі існуючі ліки, але навіть частину їх (з врахуванням дозувань, механізму дії, побічних ефектів, швидкості виведення з організму, сумісності з іншими ліками і т. д.).

Діючий навчальний план за спеціальністю 1905 «Фармація» мало відповідає запитам у країні фармацевтичної практики і зовсім не націленій на майбутній розвиток фармації.

Слід розпочати з назви кваліфікації спеціаліста «провізор», що не відповідає назві спеціальності «фармація». Саме слово провізор є мало зрозумілим і невиразним. В жодному підручнику з фармацевтичних дисциплін не наведено його однозначного перекладу.

Навчальний план бідний загальнобіологічними і загальномедичними дисциплінами, але добре представлений хімічними науками. Він явно гіперболізований в годинах для спеціальних дисциплін. Наприклад, на фармацевтичну хімію відводиться 426 годин, на технологію ліків — 464 години. Це без врахування 450 годин спеціалізації на десятому семестрі і навчальної та виробничої практики в кількості 29 тижнів.

Назва окремих дисциплін плану явно невдала, наприклад, «фізіологія з основами анатомії людини», «організація та економіка фармації». Слід підкреслити, що програми з ряду дисциплін складені невдали і навчання по них ведеться «по-стародавньому». Так, при викладанні фармацевтичної хімії значне місце відведено питанням синтезу лікарських речовин, хоч в аптеках і аптечних установах синтезом не зай-

маються; у викладанні технології ліків значне місце відводиться заводській технології, що також неправильно, оскільки провізори направляються на роботу, головним чином, в аптечну мережу. З цієї ж причини нерационально відводити в навчальному плані чотири тижні на заводську навчальну практику. Паліативне рішення прийнято і по десятому семестру на Всесоюзний навчально-методичній конференції з вищої фармацевтичної освіти, що відбулася в П'ятигорську у лютому 1977 р. Отже, провізор, закінчуєчи навчання у вузі, здобуває комплекс таких знань, які він мало використовує у своїй діяльності. Таким чином, спостерігається вражене роз'єдання характеру навчання з потребами практики. Між іншим, це відбувається на фоні бурхливого розвитку фізико-математичних та біологічних наук, про що зазначав у своїй статті М. М. Туркевич.

У цьому зв'язку постає питання про підготовку клінічного фармацевта або клінічного провізора і клінічного фармаколога, а разом з тим про майбутнє аптеки.

На нашу думку, підготовку спеціаліста з вищою фармацевтичною освітою слід істотно змінити. При цьому необхідні такі організаційні заходи:

- 1) змінити назив спеціальності 1905 «Фармація» на «лікознавство»,
- 2) змінити назив кваліфікації спеціаліста «провізор» на «лікар-лікознавець»,
- 3) модернізувати навчальний план, включивши в нього такі дисципліни, як загальна біологія, нормальна анатомія, фізіологія, гістологія, загальна патологія, генетика, терапія, хірургія, імунологія, неврологія, психіатрія, педіатрія, акушерство і гінекологія, біокібернетика, біофармація; уточнити зміст інших (нині профілюючих) дисциплін навчального плану, змінити профіль і зміст навчальної та виробничої практики,
- 4) довести строк навчання до шести років,
- 5) розширити і поглибити вивчення фармакології та біофармації (з особливим акцентом на фармакокінетику і фармакодинаміку ліків).

Разом із зміною підготовки нинішнього провізора необхідно передбачити в штатах лікарень, клінічних відділень і поліклінік одиниці лікарів-лікознавців. Очевидно, у стаціонарах мають бути такі спеціалісти за профілем відділень, наприклад, лікарі-лікознавці хірургічного, інфекційного, кардіологічного, гінекологічного та інших відділень. Такий же спеціаліст (один або більше залежно від обсягу роботи) має бути у штаті поліклініки.

У лікарнях лікарі-лікознавці повинні брати участь і відповідати за повний об'єм призначень і проведення лікарської терапії пацієнтів; вони повинні брати участь в консиліумах, у лікарських обходах палат, в рекомендації «лікарського режиму» хворим, що виписуються із стаціонарів, в наданні медичним сестрам необхідних первинних знань щодо призначення і давання ліків, у контролі за правилами прийому і додержанням режиму медикаментозного лікування хворих, а також інформувати лікарів про всі особливості відомих і нових лікарських речовин і лікарських форм. Вони допоможуть зберегти час лікарів-терапевтів і сестер, а також заощадити кошти, що раніше використовувалися з меншою раціональністю.

Лікарі-лікознавці в аптеках системи аптечних управлінь, у лікарнях аптеках і в поліклініках мають бути першою ланкою служби охорони здоров'я, що забезпечує якнайшвидше видужання амбулаторних хворих.

Спеціалісти і неспеціалісти добре знають, що тепер, на фоні суцільної грамотності населення і широкої пропаганди наукових знань, достатньо поширене так зване «самолікування» на базі «власних знань»:

у цьому зв'язку лікарі-лікознавці стають першими кваліфікованими спеціалістами, здатними порекомендувати пацієнту або раціональні ліки, або звернутися до лікаря за профілем захворювання, або, нарешті, лягти в стаціонар. Це розумно полегшить роботу поліклінічного лікаря і в багатьох випадках пацієнти одержать ефективну лікарську допомогу. Зрозуміло, що міцний хімічний фундамент в освіті лікаря-лікознавця є базою для використання його у проведенні клінічних біофармацевтичних аналізів та інтерпретації їх результатів.

I. Вагнер<sup>1</sup> вкладає у поняття «біофармація» вивчення взаємодії ліків з макроорганізмом при врахуванні фізичних та хімічних властивостей ліків, фармацевтичних властивостей дозованої форми, фізіологічних факторів, фармакокінетичних параметрів, біологічних, фармакологічних та клінічних ефектів. При цьому важко брати до уваги природу лікарських речовин (ефір, сіль, комплекс і т. д.), фізичний стан, розмір частинок і поверхню ліків, присутність або відсутність ад'юvantів, тип дозованої лікарської форми, що вводиться, і спосіб її приготування.

Якщо біофармацію визначати як науку, то фармакокінетика є її методом. Після цього стає зрозумілим важливість використання лікаря-лікознавця у проведенні фармакокінетичних аналізів у спільній роботі з лікарем-біохіміком. Ось чому в клінічних лабораторіях повинні бути штатні посади лікарів-лікознавців, що знають цю дисципліну і необхідні методи аналізу. Таким чином, при підготовці лікаря-лікознавця може бути передбачена, при необхідності, спеціалізація за профілем його майбутньої роботи (у відповідних відділеннях стаціонарів, в клінічних лабораторіях, в аптеках або аналітичних лабораторіях, в поліклініках). Ось чому ми вважаємо більш раціональним готувати фармацевтичних інститутах (факультетах) не клінічних провізорів фармакологів, а лікарів-лікознавців. У такому випадку випускники фармацевтичних училищ можуть здобути кваліфікацію «фармацевт», але це предмет окремого обговорення.

Варто уважи те, що в тексті заяви Британського фармацевтичного товариства, зробленої королевською комісією національної служби охорони здоров'я в січні 1977 року, особливо підкреслено роль фармацевта (в тому числі — клінічного) як лікознавця в так званому первинному піклуванні про здоров'я населення і про його роль в центрах охорони здоров'я. Про велику роль таких спеціалістів говорив президент Бельгійської асоціації клінічних фармацевтів Фламент у своєму виступі перед англійською делегацією провізорів у вересні 1976 року. Нарешті, питання вищої фармацевтичної освіти і лікознавства розглядалися на міжнародному симпозіумі з клінічної фармації в Гаазі (Нідерланди) 1—3 вересня 1977 р.

Усе це свідчить, що фармацевтична освіта в усьому світі є однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я. Розв'язання її в СРСР зумовлюється особливостями нашого соціального ладу, напрямленістю цілей партії та уряду на поліпшення добробуту радянського народу.

Безперечно одне, що поряд з лікарем-гігієністом (спеціальність 1903), лікарем-біофізиком і лікарем-кібернетиком (спеціальність 2033), лікарем-біохіміком (спеціальність 2034) розумно і необхідно готувати лікарів-лікознавців, найближчих колег лікарів-лікувальників та педіатрів.

<sup>1</sup> Wagner I. G., Drug Design., 1971, 1, 451—468.

## ШЛЯХИ ПОЛІПШЕННЯ ПІДГОТОВКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КАДРІВ

Б. С. ЗІМЕНКІВСЬКИЙ

Львівський медичний інститут

Суспільство і науково-технічний прогрес ставлять підвищенні все зростаючі вимоги до спеціалістів вищої школи щодо постійного вдосконалення змісту методики навчання і виховання студентів у вищих навчальних закладах з метою підвищення якості їх знань і підготовки спеціаліста, який би відповідав усім вимогам, що ставить перед ним наш час. У світлі ХХV з'їзду КПРС про підвищення якості підготовки спеціалістів, у тому числі лікарів та провізорів, питання постановки навчально-виховного процесу і взагалі вищої фармацевтичної освіти в країні набуває неабиякого значення. Проблема, якими шляхами має далі розвиватися вища фармацевтична освіта, глибоко турбує фармацевтичну громадськість. Широка дискусія, участь в якій взяли наукові і педагогічні колективи вищих фармацевтичних закладів та широке коло представників практичної фармації, розгорнулась не лише в пресі, зокрема на сторінках «Фармацевтичного журналу», але й в залах та аудиторіях, конференціях, нарадах.

Основними питаннями обговорення є дальші наукові шляхи розвитку фармації, перспективи розвитку аптечної служби країни, якими мають бути фармацевти вищої кваліфікації завтра і як слід змінити існуючий стан підготовки кадрів, щоб набуті ними знання відповідали рівню завтрашніх вимог, критерій якості підготовки спеціаліста («модель») та багато інших.

Перші два питання було обговорено на III пленумі правління Все-союзного наукового товариства фармацевтів, що відбувся в листопаді 1976 р. у Мінську, і чітко визначені в доповідях чл.-кор. АМН СРСР, проф. А. І. Тенцової та начальника Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я СРСР М. О. Клюєва.

Для оптимального розв'язання інших питань, зв'язаних з вдосконаленням системи вищої фармацевтичної освіти, зроблено чимало.

За ініціативою Центрального методичного кабінету Міністерства охорони здоров'я СРСР та Головного управління навчальними закладами (ГУНЗ) Міністерства охорони здоров'я СРСР у 1976 р. відбулись навчально-методичні конференції з питань вищої фармацевтичної освіти в РРФСР та УРСР (Москва та Львів), а в лютому 1977 р.— Все-союзна навчально-методична конференція з вищої фармацевтичної освіти у П'ятигорську. Робота останньої була особливо напруженю, адже від прийнятих конференцією рекомендацій практично залежала дальша постановка вищої фармацевтичної освіти.

У роботі конференції взяли участь працівники Головного та республіканських управлінь навчальними закладами МОЗ СРСР та союзних республік, Центрального методичного кабінету МОЗ СРСР, начальник Головного аптечного управління МОЗ СРСР і начальники головних аптечних управлінь союзних республік, директор і представники Центрального науково-дослідного інституту фармації (ЦНДІФ), ректори та декани фармацевтичних інститутів та факультетів, завідуючі профільними кафедрами, провідні вчені і викладачі фармації, представники широкого кола практичних фармацевтів.

Доповідю «Вдосконалення якості підготовки провізорів» конференцію відкрив заступник начальника ГУНЗа МОЗ СРСР Р. М. Назаров. З доповідями виступили: начальник Головного аптечного управління МОЗ СРСР М. О. Клюев («Перспективи розвитку аптечної справи в країні і вимоги до підготовки спеціалістів-провізорів»), ректор П'яти-

горського фармацевтичного інституту проф. В. Т. Бєліков («Розвиток творчого мислення — основа підготовки сучасного провізора»). На конференції було заслухано дев'ять фіксованих виступів з питань форм і методів виховної роботи кафедр зі студентами, шляхів оптимізації навчального процесу на кафедрах, методичних основ проведення спеціалізації на десятому семестрі, основних напрямів розвитку навчально-дослідної роботи студентів, вдосконалення форм атестації випускників та ін. (директор ВНДІФ, чл.-кор. АМН СРСР, проф. А. І. Тенцова; голова Центральної методичної комісії з фармації при ГУНЗі МОЗ СРСР проф. Г. О. Мелентьева; проректор по навчальній роботі Пермського фармацевтичного інституту, доц. Казаков, проф. Т. І. Тольцман, проф. В. В. Ряженов та ін.).

В обговоренні доповідей на пленарних засіданнях взяло участь 16 чоловік (начальник ГАПУ РРФСР В. О. Кур'єров, заступник начальника ГУНЗа МОЗ УРСР доц. В. А. Туманов, професори: А. М. Алієв, М. П. Єлінов, О. Н. Козьмініх, О. М. Кудрін, Г. О. Мелентьева, Д. О. Муравйова, І. О. Муравйов, Р. М. Піняжко; доценти: Б. С. Зіменківський, В. І. Кріков, А. А. Нікулін, Н. А. Остапкевич, Е. Ю. Петерсоне, В. І. Прокопішин).

У короткому огляді важко перелічити всі питання, що обговорювалися на конференції. Проте, аналізуючи роботу конференції, доцільно обговорювані питання наближено поділити на два розділи: питання загального характеру, зв'язані з вирішенням загальних проблем, що стоять перед вищою фармацевтичною школою, та питання вузькі і конкретні, зв'язані з удосконаленням навчання майбутніх провізорів з профільних дисциплін. До перших слід віднести обговорення введеного десятого семестру (проекту програми, навчального плану та характеру спеціалізації), проекту методичних вказівок до проведення навчально-дослідної роботи студентів (НДРС), її форм; проектів положень до проведення курсових і дипломних робіт та ін. До більш вузьких питань слід віднести, на нашу думку, обговорення проектів навчальних планів і програм з фармацевтичної хімії, фармакогнозії, технології ліків і ЕОФ, програми і строків виробничої практики.

Без сумніву, оптимальний варіант розв'язання цих важливих питань залежить від правильно поставлених вихідних даних, тобто від тих даних, які диктуються сьогоднішніми, а головне, завтрашніми потребами практичної фармації. Ці відправні моменти були детально висвітлені у доповідях чл.-кор. АМН СРСР А. І. Тенцової і начальника ГАПУ МОЗ СРСР М. О. Клюєва.

Медикаментозне забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів передусім залежить від успішного розвитку аптечної мережі країни, а отже, від наявності достатньої кількості висококваліфікованих фармацевтичних кадрів. Проте випуски фармацевтичних вузів ще не задовільняють потребу в кадрах.

До того ж розвиток медичних та фармацевтичних наук, вдосконалення методів контролю якості ліків, впровадження нових передових форм медикаментозного обслуговування населення та інші заходи, що приводять до значних змін у характері діяльності провізора в процесі дельшого вдосконалення обслуговування населення медикаментами, ставлять підвищені вимоги до якості підготовки спеціалістів вищої кваліфікації.

Усе це, без сумніву, пояснює зміни в характері спеціалізації на десятому семестрі, які були запропоновані ГУНЗом МОЗ СРСР для обговорення та висвітлені в доповіді заступника начальника ГУНЗа МОЗ СРСР доц. Р. М. Назарова. Адже відповідно до існуючого навчального плану, затвердженого 2.07 1973 р. № 4МД (тип), уже весною 1978 р. на десятому семестрі вводиться спеціалізація провізорів по

трьох профілях: провізор-організатор, технолог та хімік-аналітик. За пропозицією ГУНЗа МОЗ СРСР, беручи до уваги сучасний стан з фармацевтичними кадрами, рекомендується тимчасово проводити спеціалізацію однопрофільного провізора, тобто провізора широкого профілю без вузької спеціалізації з проведенням її, в основному, на базах практики (четири дні — в аптекі чи на заводі, два дні — в інституті). Це компромісне рішення викликало дискусію.

Переважна більшість учасників наради у своїх виступах піддали критиці план спеціалізації провізорів по трьох профілях. На їх думку, при теперішньому рівні охорони здоров'я і ролі фармацевтства в загальному процесі лікувальної роботи слід готувати провізора загального профілю з більш глибокими знаннями, в першу чергу, загальнобіологічних і медичних дисциплін, з наступною широкою спеціалізацією. Підготовку провізора-організатора для керівництва аптечними установами вони вважають недоцільною, оскільки такі знання набувають у процесі практичної роботи.

Проф. О. М. Кудрін обґрунтував необхідність вже тепер провадити підготовку клінічного провізора. З цією метою було запропоновано підготувати дві такі експериментальні групи на базі фармацевтичного факультету І Московського ордена Леніна медичного інституту та фармацевтичного факультету Кишинівського медичного інституту. Було також запропоновано методичному кабінету МОЗ СРСР розглянути можливість створення експериментальної групи студентів для підготовки по спеціальності хімік-токсиколог при одній з кафедр токсикологічної хімії.

На думку переважної більшості присутніх спеціалізація в основному повинна проходити на базах кафедр, частково — на базах практики, а окремих спеціалістів — на базі клінік, клінічних лабораторій тощо.

Питання спеціалізації дійсно складне. Перенесення його лише на кафедри спричиняє необхідність розширення матеріальної бази кафедр, штатів. Перенесення її на базі практики складне передусім тому, що не всі бази практики на місцях вузів або факультетів у змозі прийняти всіх студентів, частина з яких має виїжджати на віддалені бази. Як в таких умовах узгодити проходження спеціалізації одночасно на кафедрі і на базі практики? Крім того, далеко, не кожна аптека може забезпечити рівень цієї спеціалізації, відповідний до сучасних наукових і технічних вимог. Іншими словами, чи проходження спеціалізації на базах практики не перетвориться в продовження звичайної виробничої практики?

Нема сумніву, що це питання може бути розв'язано лише комплексно, компромісно, стосовно до можливостей місцевих умов, хоча б в тимчасовий період.

Переважна більшість учасників конференції погодилася з необхідністю проведення курсових робіт з профільних дисциплін, метою яких є розвиток навичок до самостійної творчої праці студентів, розглядаючи їх як один з елементів навчально-дослідних робіт студентів. Конференція затвердила відповідний проект положення.

Широке обговорення викликало проект положення про дипломні роботи. Всі одностайно прийшли до думки, що захист дипломної роботи є більш прогресивною формою контролю підготовки спеціаліста, ніж традиційна форма державного екзамену. Проте повний перехід на цю форму випускного контролю ще не є можливим. Було запропоновано апробувати нову форму державного екзамену, так званого «комплексного екзамену» одночасно з усіх спеціальних дисциплін (проф. Г. О. Мелентьєва). Експеримент з групою студентів-випускників доручено провести на базі фармацевтичного факультету Львівського медичного

інституту. В цілому положення про дипломні роботи, опрацьоване колективом П'ятигорського фармацевтичного інституту, було затверджено. Ця форма державного випускного екзамену залишається для студентів, що навчаються лише на добре і відмінно. Виконувана робота має носити комплексний характер. Для виконання дипломної роботи запропоновано відвідити необхідний час у десятому семестрі.

Питанням навчальних програм та планів приділив велику увагу у вступній доповіді доц. Р. М. Назаров, який відмітив, що часто програми перевантажені, особливо з загальних дисциплін, тому при їх розгляданні слід виходити не з точки зору часто непотрібного збільшення кількості годин, а з точки зору, чого нового ми повинні навчити студента без передавання відомостей за середню школу. Ця думка була підкреслена й іншими виступаючими.

Існуючі з профільних дисциплін навчальні програми давно вже застаріли і не відповідають сучасним вимогам. На секційних засіданнях було розглянуто нові програми з фармацевтичної хімії, технології ліків, фармакогнозії, організації та економіки фармації, проекти яких затверджені з відповідними корективами.

При обговоренні проектів програм навчальних планів з профільних дисциплін учасники конференції приділили увагу також питанням проведення виробничої практики та її строкам.

Багато питань було порушено на конференції: чи відповідає існуюча вузька назва «провізор» широкому фаху фармацевта з вищою освітою? Коли вищі фармацевтичні навчальні заклади матимуть свої базові навчальні аптеки? Якою має бути модель майбутнього фармацевта і т. д., і т. п.

Ясна річ, не в назві справа, але більшості представників науково-педагогічної аудиторії та практичної фармації вважають, що слово «провізор» не дає уявлення про спеціальність фармацевта з вищою освітою.

Навчальні базові аптеки, на думку переважної більшості учасників конференції, повинні бути, а про забезпечення ними фармацевтичних інститутів повинні подбати головні аптечні управління міністерств охорони здоров'я союзних республік, на місцях — обласні аптечні управління.

Створення моделі спеціаліста — справа непроста, і модель дійсно має бути одна, для всіх уніфікована. Однак розробляти її повинно кілька колективів, а після обговорення і розгляду Центральним методичним кабінетом МОЗ СРСР найкращу модель слід рекомендувати всім фармацевтичним вищим навчальним закладам.

Усі ці проблеми і питання складні, але від розумного розв'язання їх сьогодні залежить майбутнє фармації. Це була перша Все-союзна конференція з питань вищої фармацевтичної освіти, але тепер такі конференції відбуватимуться регулярно. Їх доцільність доведено у П'ятигорську. Вища фармацевтична освіта потребує серйозних змін, які вже проводяться. Сьогодні методичний кабінет МОЗ СРСР і ГУНЗ МОЗ СРСР вивчають і опрацьовують матеріали Всесоюзної конференції, а завтра ми почнемо їх реалізацію, втілення яких в життя приведе до ще більших змін у постановці вищої фармацевтичної освіти, змін у бік поліпшення якості підготовки спеціаліста, а це й буде наш фармацевтичний внесок у виконання історичних рішень ХХV з'їзду КПРС, у завдання десятої п'ятирічки — п'ятирічки ефективності і якості.

(По матеріалах Все-союзної навчально-методичної конференції з питань вищої фармацевтичної освіти, П'ятигорськ, лютий 1977 року).

## ПРОБЛЕМА РАЦІОНАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ І ПІДГОТОВКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КАДРІВ

Е. Ю. ПЕТЕРСОН  
Ризький медичний інститут

У наш час забезпечити високий рівень організації якісної медичної допомоги населенню неможливо без вузької спеціалізації лікарів та провізорів.

Для розв'язання діалектично назрілих питань і виконання завдань, поставлених XXV з'їздом КПРС і жовтневим (1976 р.) Пленумом ЦК КПРС, необхідно докорінно змінити підхід до використання і підготовки кадрів з вищою фармацевтичною освітою, що вимагає проведення ряду заходів по складанню нових організаційних форм.

Вузи нашої країни готують провізорів загального профілю, що мають ґрунтовну підготовку в галузі хімічних і медико-біологічних наук. Це дає можливість спеціалісту творчо працювати як в аптечних установах, так і в лабораторіях інших відомств, яким потрібні кадри хіміко-біологічного профілю, в тому числі і в клінічних лабораторіях.

Провізора загального профілю доцільно спеціалізувати по таких напрямках:

провізор-технолог-фармакотерапевт, що має знання з фармакотерапії, фармакокінетики, біофармації, технології ліків, складає прописи ліків і працює як у звичайних аптеках, так і в аптеках клінік та поліклінік. Готовати спеціаліста технолога-інженера для роботи на фармацевтичних фабриках і заводах повинен спеціалізований Ленінградський хіміко-фармацевтичний інститут;

проводор-аналітик (спеціаліст по фармакопейному та експрес-аналізу ліків, по клінічному аналізу і визначеню лікарських речовин та їх метаболітів у рідинах організму);

проводор-фармакогност (спеціаліст, що керує роботою по вирошуванню, переробці і фітохімічному вивченю лікарських рослин).

Провізор-технолог-фармакотерапевт потрібний не тільки в інформаційній службі Головного аптечного управління і клінік, а і, замість звичайного рецептаря, в аптеках будь-якого типу для здійснення безпечної призначення ліків і оперативного використання лікувальних можливостей, що закладені в сучасному асортименті лікарських засобів (блізько 6000).

Вибір лікарських засобів і складання рецепта при номенклатурі, що постійно змінюється, є важким завданням для лікаря, що не має в цій галузі спеціальної підготовки (особливо за новим навчальним планом).

Діалектично назріла необхідність змінити трудові взаємовідносини лікаря і провізора, що склалися протягом століть. У наші дні доцільно не гальмувати творчу діяльність висококваліфікованого провізора великою кількістю інструкцій, наказів, необхідністю виконання торгового плану, запозиченого в організації, що торгують продуктами харчування, а також класичною формою виписування рецепта лікарем. Такий порядок організації роботи провізора був у ті далекі часи, коли він мав дворічну освіту. Навіть назва «проводор», що історично збереглася, в перекладі з латині означає «попередній». Настав час замінити цю назву словом, яке б відповідало високій кваліфікації спеціаліста. Сьогодні провізор згідно з інструкцією має виправляти помилки в виписаному лікарем рецепти, консультувати лікаря з питань вибору і взаємозаміни лікарських речовин і т. д., приховати від хворого всі недоробки лікаря. Етика такого роду являє собою пережиток етики приватно практикуючих лікарів і фармацевтів при капіталістич-

них виробничих відносинах. Радянський спеціаліст, що здобув безплатну освіту, має всі можливості постійно удосконалювати свої знання, творчо розв'язувати питання і нести відповідальність за прийняті рішення.

Індивідуальне наукове лікування може розпочатися тільки після старанного вивчення порушеніх функцій організму. Тому головним завданням лікаря або групи лікарів стало оперативне діагносциювання хворого на сучасному рівні медичної науки і молекулярної біології та визначення і здійснення необхідного методу лікування, у противному разі лікування залишається на рівні лікування симптомів, що інколи призводить до «заліковування» хворого і важких наслідків. Лікарська терапія повинна здійснюватися з допомогою провізора-фармакотерапевта. Замість класичного рецепта, лікарю доцільно заповнити бланк фармакотерапевтичного замовлення, зазначаючи необхідну групу ліків, бажаний терапевтичний ефект, вік хворого, стан організму і т. д., на основі якого провізор-фармакотерапевт складе пропис і відпустить лікі. Зрозуміло, що арсенал ліків швидкої невідкладної медичної допомоги повинен знаходитися в будь-якому лікувальному закладі на озброєнні лікаря.

У зв'язку з високою освіченістю населення, а також з тим, що при амбулаторному лікуванні хворий відвідує кількох лікарів, особливо змінюючи місце прожиття, поняття «лікар у ліжка хворого» втрачає своє початкове значення. Тому доцільно відмінити велику кількість реєстратур в амбулаторних лікувальних закладах і карти, які майже завжди виписують заново при відвідуванні лікаря, замінити однією лікувальною книжкою, що зберігатиметься у кожного громадянина і пред'являтиметься при відвідуванні лікарю і при необхідності — провізору-фармакотерапевту. Лікарі у цій книжці розписуються, записують діагноз, дані клінічних аналізів, профілактичних оглядів, процедур і т. д. Матеріал, що нагромадився у лікувальній книжці, допоможе будь-якому лікарю швидко і якісно орієнтуватися в стані та особливостях організму; це, безумовно, поліпшить проведення процесу лікування. Крім того, матеріали лікувальних книжок і бланки фармакотерапевтичних замовлень допоможуть виявити лікарів і провізорів, які найчастіше помиляються при виконанні своїх обов'язків.

Щоб організувати підготовку і використання спеціалістів вищезазначених профілів, необхідно:

1. Створити комісію спеціалістів (проводорів та лікарів) для складання необхідних програм навчання, навчально-методичних матеріалів, зразків нової форми документації, штатного розкладу і т. д. для створення експериментальної моделі організації фармакотерапевтичного обслуговування населення.

2. Організувати при ряді вузів експериментальні навчальні групи і практичні експериментальні бази.

Успішне розв'язання зазначених проблем дасть можливість підвищити рівень медичного обслуговування населення при використанні знань висококваліфікованого провізора, усуне нерідко невиправдані скарги на відсутність деяких виписаних у рецепті ліків, поліпшить планування виробництва готових лікарських засобів, запобігатиме утворенню наднормативних залишків і забезпечить використання елементів: кібернетики для створення єдиної системи діагностики захворювань, призначення і відпуску ліків.

У нашій соціалістичній країні є всі можливості створити більш досконалі форми використання лікарів і провізорів у галузі фармакотерапії.

## КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ В ПРАКТИЧНІЙ ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

Д. Ф. ЧЕБОТАРЬОВ, А. В. ТОКАР

Інститут геронтології АМН СРСР, Київ

Бурхливий розвиток медичної науки, що розширює і поглиблює пізнання в галузі кожної з дисциплін, які входять до її складу, сприяє виділенню ряду нових лікарських спеціальностей в межах таких традиційних спеціалізованих напрямів, як терапія, хірургія, акушерство і гінекологія, педіатрія. Тепер нікого не здивує існування в узаконеній номенклатурі таких медичних спеціальностей, як фтизіатрія, кардіологія, ендокринологія, отоларингологія та ряд інших. По суті, з кожним роком коло спеціалізованих видів медичної допомоги розширяється. Причому по мірі введення нових спеціальностей у номенклатуру реорганізовується або заново організовується медична служба, зв'язана зі специфікою обслуговування хворих відповідного профілю. Слід зазначити, що таке становище не є випадковим. Це зумовлено всім ходом наукового прогресу в галузі загальної біології, фізіології, біохімії та цілого ряду інших суміжних з медициною галузей наук, які дозволяють глибше проникати в етіологію та патогенез багатьох захворювань і розширяють ступінь пізнання кожного з них до такої міри, що лікар-терапевт або хірург «широкого профілю» просто не встигає удосконалюватися в тій або іншій більш вузько спеціалізованій галузі. Та й саме поняття «вузькоспеціалізованої» галузі терапії, хірургії, педіатрії або акушерства і гінекології та інших дисциплін дуже швидко набуває широких, але разом з тим чітких рис нової наукової практично обґрунтованої спеціальності зі своїми не тільки клінічними, але й організаційно оформленими особливостями.

Проте цей процес, як би він не захоплював лікаря в межі «вузької» спеціалізації, в жодній мірі не повинен «вузько» відбиватися на рівні його основної, в широкому розумінні лікарської підготовки. Виходячи з інституту і на протязі наступної самостійної практичної роботи, кожний лікар базує свою професійну майстерність все ж таки на базі тих загальних фундаментальних знань, що становлять основу лікарського мислення, в якій би галузі медицини він не працював. Однією з таких основ, що особливо широко застосовується в повсякденній лікувальній практиці, є фармакологія. І в той же час це та галузь, яка удосконалюється і змінюється особливо швидкими темпами. Це можна пояснити багатьма причинами: успіхами тієї ж біології та медицини, методів дослідження, технології виробництва фармакологічних засобів, а за кордоном не в останню чергу і ринковими факторами. Все це призводить до того, що з кожним роком лікарю, навіть «вузькому» спеціалісту, все важче орієнтуватися у виборі адекватних, найефективніших засобів при тому або іншому захворюванні. Тут уже недостатньо знань загальних механізмів дії тієї або іншої групи засобів, а необхідно чітке уявлення про точку прикладення, особливості обміну в організмі, можливі найближчі і найвіддаленіші наслідки введення в організм кожного з застосовуваних засобів, беручи до уваги високу специфічність їх дії, силу ефекту і той функціональний і обмінний фон, на якому ця дія проявляється. В таких умовах знань загальних основ фармакології вже недостатньо, не може тут допомогти навіть сумлінне ознайомлення з проспектами та інструкціями про нові лікарські препарати, не кажучи вже про фармакологічні довідники, вихід яких у світ здебільшого запізнююється і які іноді рекомендують той або інший засіб, що вже давно перестав застосовуватися або зарекомендував себе як малоефективний.

Таке становище особливо помітне в тих галузях клінічної медицини, в яких доводиться стикатися з комплексною патологією і, отже, з необхідністю одночасного призначення кількох лікарських засобів. Саме тут виникають найбільші утруднення, оскільки доводиться вибирати не тільки із значно більшого арсеналу засобів ті або інші препарати, але і брати до уваги можливості їх взаємодії в організмі, потенціювання, або, навпаки, пригнічення різних боків їх дії, що як позитивно, так і негативно впливають на організм. Найхарактернішим прикладом є така нова галузь медицини, як геріатрія, що розвинулася на базі геронтології. При цьому не можна не брати до уваги тієї обставини, що сучасні демографічні зсуви, які виражаються в старінні населення, призводять до прогресуючого збільшення питомої ваги тих видів патології у загальній структурі захворюваності, що характерні для осіб старшого віку. Причому для геріатричних пацієнтів, тобто хворих похилого (60—74 років) і старечого віку (75 і більше років) характерна як множинність патології (поєднання 3—4 діагнозів для них звичайно), так і вікові особливості реакції їх організму на різні фармакологічні засоби.

Експериментальні та клінічні дослідження показали обґрунтованість виділення не тільки такого нового роділу медицини, як геріатрія в цілому, але і геріатричної фармакології. Знання особливостей дії лікарських засобів на старіючий організм, принципів лікарської терапії в старості стало усвідомленою необхідністю для лікаря будь-якої клінічної спеціальності. Специфіка дії лікарських препаратів у похилих і старих хворих у більшій мірі залежить від їх всмоктування в шлунково-кишковому тракті і виведення з організму. Ці процеси в старості зазнають значних змін, у зв'язку з чим всмоктування багатьох препаратів йде не тільки повільніше, але й в менших кількостях. У значній мірі це відноситься і до ліків, які вводять підшкірно і внутрішньовенно. Але поряд з порушенням процесів всмоктування у похилих і старих людей змінено і процеси виведення лікарських засобів з організму, отже, вони більш тривалий час циркулюють у ньому. Зниження в старості знешкоджуючої функції печінки також у великій мірі сприяє нагромадженню в організмі введених препаратів і продуктів їх перетворення. Все це полегшує виникнення лікарської інтоксикації у людей похилого і особливо старечого віку.

Важливе значення у вікових особливостях фармакодинаміки лікарських засобів має порушення здатності білків (внаслідок зміни їх фізико-хімічних властивостей) зв'язуватися з діючою основою препаратів, а також проникності судинно-тканинних мембрани. Відіграє роль і вікове ослаблення активності ферментних систем, що беруть участь у метаболізмі, що сприяє нагромадженню продуктів розпаду лікарських засобів. Зміна в старості реактивності не тільки клітин, але й цілих функціональних систем (в першу чергу нервової і серцево-судинної) також вимагає обережного, а іноді і розробки нового підходу до застосування тих або інших, особливо активно діючих, медикаментозних засобів. Лікування ускладнюється і тим, що в старості зменшується кількість функціонально-активної тканини, тому навіть, здавалося б, зменшенні дози застосовуваних препаратів можуть виявитися не такими вже малими. І, нарешті, з віком змінюється чутливість тканин до різних гуморальних і фармакологічних факторів, причому до одних підвищується, а до інших зменшується.

Ці і багато інших причин у значній мірі пояснюють генез тих недекватних реакцій у похилих і старих людей, які спостерігають кліністи при проведенні у них медикаментозної терапії.

Негативний вплив препарату, часто пародоксальний ефект, якісно і кількісно інший характер реакції у значній мірі залежить, очевидно,

від відсутності паралелізму в змінах чутливості, реакційної здатності та стійкості тканин (або функціональної системи і організму в цілому) на введення того або іншого лікарського засобу. Ось чому в старості збільшення дозування застосовуваних препаратів далеко не завжди може дати позитивний ефект, а в ряді випадків, навпаки, відносно легко викликати протилежні очікуваним реакції. Це особливо показово при застосуванні серцевих глікозидів, нітрогліцерину, симпатоміметичних і спазмолітичних та деяких інших засобів. Виходячи з цього, найважливішим правилом геріатричної фармакології є ретельне індивідуальне дозування, призначення препаратів у зменшених, ніж звичайно, кількостях, особливо на початку лікування, по можливості спеціальна заміна одних лікарських препаратів іншими, схемами за механізмом дії.

Звичайно, це викладення загальних принципів геріатричної фармакології не може повністю задовольнити клініциста, який зустрічається в процесі лікування з усе зростаючою по мірі збільшення арсеналу нових лікарських засобів кількістю найрізноманітніших, часто зовсім не очікуваних реакцій з боку старечого організму. Таким чином, проведення медикаментозної терапії в геріатричній практиці вимагає не тільки великої обережності з боку клініциста, але й великої допомоги фармаколога, який кожний лікарський засіб повинен розглядати не тільки з точки зору загальних закономірностей його діяння на організм, але й з точки зору вікових особливостей реактивності, чутливості і витривалості організму.

Слід зазначити, що аналогічна ситуація спостерігається і в інших клінічно спеціалізованих галузях медицини, особливо при проведенні інтенсивної терапії, в реаніматології та ін.

Усе це вимагає не тільки обговорення, але і настійного розв'язання питання про місце клінічної фармакології у безпосередньому лікувальному процесі. Нас вже не може задовольнити за суттю своєю лише умовна профілізація деяких лабораторій і відділень у науково-дослідних інститутах або кафедр у вузах у галузі клінічної фармакології, питаннями якої займаються все ті ж лікарі-клініцисти. Необхідно створити і узаконити нову спеціальність — спеціальність клінічного фармаколога — спеціаліста, що має глибокі знання в галузі фармакології. Цей спеціаліст, на нашу думку, повинен мати загальну лікарську освіту, але потім закінчити аспірантуру або пройти спеціалізацію з фармакології. Такий спеціаліст має бути в кожній лікарні, а потім і в профільних або спеціалізованих відділеннях при великих лікувально-профілактичних закладах.

Такою ж назрілою є і проблема організації служби клінічної фармації. Важливість постановки цього питання пояснюється перш за все тим, що в безпосередньо лікувальному процесі лікарські препарати різного походження все в більшій мірі починають уступати місце штучним хімічним сполукам. Для кваліфікованої оцінки механізму дії лікарських препаратів, можливостей їх сумісності при комплексній терапії, впливу на обмін і функції організму продуктів їх розпаду необхідна вже компетенція не тільки фармаколога, але і фармацевта, добре обізнаного з хімічною природою цих речовин. Слід зазначити, що в ряді країн ці спеціалісти вже є і беруть активну участь в організації процесу лікарської терапії у клініках.

Звичайно, відразу важко здійснити підготовку необхідної кількості таких спеціалістів. Тому спочатку доцільно ввести ці посади в клініках, на базі яких здійснюється клінічна апробація нових лікарських засобів. Саме ці клініки могли бстати науково-методичними центрами, в яких би розроблялись і апробовувались організаційні та інші форми взаємодії лікарів та клінічних фармакологів і провізорів у виборі засо-

бів і методів лікарської терапії хворих різного профілю. Однак уже і тепер можна накреслити основне коло обов'язків спеціалістів: клінічних фармакологів та провізорів. Вони регулярно повинні забезпечувати інформацією лікарів-клініцистів про нові лікарські препарати в їх епідеміальній і суміжних галузях медицини, підвищувати рівень знань у питаннях загальної фармакології і особливо тих її напрямів і сучасних тенденцій розвитку, які мають безпосереднє відношення до даної клінічної спеціальності. Клінічні фармакологи повинні брати разом з лікарями безпосередню участь у виборі лікарських засобів для кожного хворого, консультувати лікаря з питань методів введення і контролю за ефективністю дії того або іншого препарату або сукупності препаратів, можливості їх поєдання, потенціювання, або, навпаки, пригнічення дії, кумулятивних властивостей та ін. В обов'язки цих спеціалістів має входити розробка і налагодження адекватних методів контролю за перетворенням препаратів, введених в організм. Разом з лікарем вони повинні вивчати і всебічно оцінювати з точки зору фармаколога механізм дії застосовуваних засобів у клінічних умовах, брати участь у розробці практичних рекомендацій і схем лікування цього виду патології тим або іншим препаратом. Поряд з виробкою показань і протипоказань до застосування, можливих ускладнень повинні рекомендуватися і найбільш показові та практично важливі клінічні, функціональні, біохімічні та інші методи контролю за дією цих лікарських засобів. Останнє особливо важливо, оскільки в літературі часто можна зустріти роботи клінікофармакологічної напрямленості, де методи вивчення ефективності різних лікарських засобів є зовсім неадекватними специфічності їх дії. Так, наприклад, під впливом гормональних або вітамінних препаратів може вивчатися функція серця за даними фазової структури серцевого скорочення і не досліджуватися значно більш специфічні для оцінки дії цих засобів різні сторони обміну. При цьому можна відзначити поліпшення фазових показників діяльності серця, але пропустити порушення інтимних сторін обміну речовин, які клінічно проявляються значно пізніше. В цьому плані саме клінічні фармакологи можуть брати до уваги найбільш ранні проявлення лікарської непереносності, побічні прояви дії пропаратів, що дасть можливість попередити випадки медикаментозної хвороби. Вони зможуть своєчасно інформувати про це не тільки лікарів (ще до стадії клінічних проявів непереносності або інтоксикації і т. п.), але і Фармакологічний комітет.

I, нарешті, ці спеціалісти разом з клінічними провізорами мають бути зв'язуючою ланкою між клінікою й аптекою даного лікувально-профілактичного закладу. Саме через них повинні надходити в аптеку поточні і перспективні замовлення на необхідні лікарські засоби, на їх кількість та асортимент. Це дасть можливість уникнути закупівлі цілого ряду препаратів, які часто виписуються аптекою «про всяк випадок», рекомендувати придбання ефективних аналогів дорогих лікарських засобів, виходячи з бюджету закладу. Знання, більш глибоке і кваліфіковане осмислення перспективної потреби клініки в засобах різного типу дії, спеціалізований підхід до вибору серед багатьох аналогів найефективніших препаратів при лікуванні різної патології і надання цієї інформації у Фармакологічний комітет та інші відповідні інстанції дасть можливість фармацевтичній промисловості більш цілеспрямовано, з меншими економічними затратами планувати і виробляти потрібні лікарські засоби. Саме ці спеціалісти будуть тією мобільною і висококваліфікованою ланкою, яка більш тісно зв'яже планування і виробництво лікарських препаратів з лікувальним процесом.

Отже, сучасна клінічна практика не тільки відчуває повсякденну потребу в таких спеціалістах, як клінічні фармакологи, але і може вже вказати чіткі межі їх діяльності.

Необхідно також звернути увагу і на клінічну спеціалізацію фармацевтичних працівників. Клінічний провізор, як це відзначається в ряді статей, присвячених даній темі, дійсно може надати істотну допомогу в більш якісній і науково обґрунтованій розробці методів лікарської терапії в різних галузях медичної практики. Немає сумніву, що вибір з величезного сучасного арсеналу медикаментозних засобів найнеобхіднішого для лікування того або іншого хворого (а не тільки хвороби) препарату повинен ґрунтуватися на сучасному етапі розвитку медицини на цілому комплексі знань з галузі фізіології, патофізіології, біохімії, хімії, фармакології, клініки та психології. І лікарю стає важко орієнтуватися в галузі клінічної фармакології, що все більш спеціалізується. Необхідність мати поряд консультанта з питань клінічної фармакології та фармациї стає об'єктивною реальністю.

УДК 615.15:037

## ЗДІЙСНЕННЯ НАУКОВОЇ ІНФОРМАЦІЇ ПРО НОВІ ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ І РОЗРОБКА ЕФЕКТИВНИХ СПОСОБІВ ІХ ЗАСТОСУВАННЯ

I. I. САХАРЧУК

Київський медичний інститут.

Науково-технічна революція нашого сторіччя ознаменувалася стрімким прогресом в різних галузях виробництва, а також істотно відбилася на економічних і медико-соціальних сферах суспільства. Поряд з блискучими успіхами в галузі ядерної фізики, генетики, молекулярної біології тощо постійним супутником технічного прогресу, небайдужим для сучасного і майбутніх поколінь, є забруднення зовнішнього середовища. Воно не могло не відбитися на стані фізіологічного гомеостазу, а також на структурі захворюваності населення нашої планети. На зміну колишніх епідемій чуми, холери та інших інфекцій прийшли ішемічна хвороба серця, хронічні неспецифічні захворювання легень, респіраторно-вірусні і онкологічні форми патології. Закономірною в цих умовах стала лавина різних видів наукової інформації, яка щоденно обрушується на спеціалістів, зайнятих у сфері виробництва та наукових досліджень. За таких обставин центри наукової інформації не завжди в змозі забезпечити численних спеціалістів матеріалами об'єктивної орієнтації. У результаті цього не виключається можливість передчасних висновків, рекомендацій або дублювання наукових досліджень.

Не торкаючись усієї складності даної проблеми, слід зупинитися на питаннях зв'язаних з бурхливим розвитком фармацевтичної хімії і аспектами лікувального використання лікарських речовин. У цьому зв'язку важливо вказати на безперервне зростання в усьому світі виробництва різних нових лікарських форм та їх використання з лікувальною метою. Хоч клінічному застосуванню нових ліків завжди передують експериментальні дослідження, справжня їх ефективність, токсичні властивості і побічна дія не завжди піддаються своєчасному обліку.

Ще важче передбачити можливість нових лікарських препаратів в аспекті онкогенної акселерації і спадкових аномалій розвитку. Підтвердженням цього можуть бути сотні випадків каліцтва у новонароджених, матері яких до і під час вагітності користувалися седативним препаратом «талідомід» виробництва фармацевтичних фірм ФРН.

Поряд з величезною шкодою для здоров'я людей, що наноситься в результаті неконтрольованого самолікування, значна шкода зумовлюється також недостатньою компетентністю лікарів різних спеціаль-

ностей у галузі фармацевтичної хімії, клінічної фармакології, фармакокінетики, а також зв'язаними з ними питаннями синергізму й антагонізму лікарських речовин. Між тим величезна значущість питань цієї проблеми набуває все більшої гостроти у зв'язку з необхідністю повсякденного здійснення невідкладної, а також ургентної терапевтичної та хірургічної допомоги, реанімаційних та реабілітаційних заходів, зв'язаних з застосуванням великої кількості різних лікарських засобів. Заслуговує також на увагу і відповідну переоцінку тенденція лікарів до використання значної кількості лікарських препаратів одним і тим же хворим (поліпрагмазія). Тим більше, що дослідженнями останніх років установлено повну відсутність терапевтичного ефекту у хворих ревматизмом при одночасному призначенні восьми протиревматичних препаратів. При одночасному використанні лише чотирьох антиревматичних засобів терапевтична ефективність їх збільшується на 50%, а при лікуванні одним з них лікувальний ефект зростає до 100%.

У світлі вищевикладеного є давно назрілою необхідністю забезпечення систематичної наукової інформації відносно хіміко-фармацевтичних, фармакодинамічних і фармакокінетичних властивостей використовуваних лікарських засобів, з одного боку, принципів їх дозування, раціонального поєднання, показань і протипоказань з урахуванням характеру патологічного процесу, віку і статі хворих, особливостей імунологічного гомеостазу, видів попереднього лікування та його ефективності, з другого боку. Цілком природно, що на даному етапі розв'язання цих складних завдань не може бути успішним лише за рахунок прискорення потоків наукової інформації або обопільних зусиль у цьому напрямі лікарів і фармацевтів. На нашу думку, успішному розв'язанню найважливіших аспектів цієї проблеми значною мірою сприяло б введення нових штатних одиниць у терапевтичних, хірургічних, дитячих та акушерсько-гінекологічних відділеннях лікарень: клінічного фармаколога і клінічного фармацевта.

Функція клінічного фармаколога полягає у розробці конкретної програми лікування хворих з врахуванням фармакодинаміки і фармакокінетики лікарських препаратів, способів їх застосування, особливостей фармакологічного ефекту, показань і протипоказань для вживання, лікарської переносності а також функціонального стану уражених органів та систем організму.

В обов'язки клінічного фармацевта, очевидно, могли б увійти питання фармакохімічної сумісності призначених хворому ліків, їх синергізму та антагонізму, побічних дій, а також біофармацевтичних властивостей лікарських речовин.

Поряд з цим необхідно зазначити, що вирішальна роль у здійсненні лікувальних заходів при проведенні комплексної терапії хворих має, як і раніше, належати лікарю, який разом з клінічним фармакологом і клінічним фармацевтом зможе приймати рішення з питання комплексного лікування хворих. При цьому діагностика та вибір засобів і методів лікування мають проводитися з урахуванням загальноприйнятих і найбільш інформативних методів функціональної діагностики шляхом використання електрофізіологічних, радіоізотопних, біохімічних, імунологічних та інших сучасних методів дослідження. Кваліфіковане виконання цих завдань може бути успішним лише за умови необхідної підготовки відповідних спеціалістів з найбільш встигаючих студентів фармацевтичних і лікувальних факультетів. При підготовці клінічний фармацевт має здобути глибокі знання з усіх розділів нормальної і патологічної анатомії, фізіології, біохімії, мікробіології, імунології внутрішніх хвороб, анестезіології і реаніматології. У випадку підготовки клінічного фармаколога майбутній спеціаліст поряд з виконанням навчальної програми лікувального факультету повинен зивчати основні

дисципліни, передбачені програмою для фармацевтичного факультету. У будь-якому випадку підготовка спеціаліста такого профілю має продовжуватися не менше шести років на спеціалізованому відділенні відповідного факультету. Можливим варіантом підготовки клінічного фармацевта або клінічного фармаколога може бути його навчання в спеціалізованій з цього профілю клінічній ординатурі або аспірантурі. Однак направляти на навчання в аспірантуру або ординатуру слід випускників, що закінчили вуз з відзнакою або зарекомендували себе активними учасниками наукових студентських гуртків і одержали рекомендацію на наукову роботу.

Беручи до уваги значну алергізацію організму, зв'язану з забрудненням зовнішнього середовища, а також широким використанням антибіотиків та інших хімічних сполук як лікарських засобів, в обов'язки клінічного фармацевта могло б увійти здійснення контролю за токсичними (токсико-алергічними) ефектами ліків і різними проявами медикаментозної хвороби. У цьому зв'язку могло б відіграти позитивну роль більш широке і цілеспрямоване вивчення різних методів фітотерапії, включаючи пошуки рослинних антивірусних, протипухлинних і антибактеріальних засобів. Тим більше, що ряд вже вивчених лікарських препаратів з рослин зарекомендував себе з найкращого боку. Прикладом може бути висока антистафілококова активність хлорофіліпту — рослинного антибіотика з листя евкаліпта, виражена протипухлинна дія алкалоїду колхаміну, виділеного з пінноцвіту, вінбластину і вінкристину — алкалоїдів барвінку рожевого, а також значні антивірусні ефекти ряду лікарських зборів і т. д. Наведені приклади дають підставу припустити наявність засобів захисту проти смертельних захворювань. Причому вишукувати ці засоби доцільніше серед рослин. Тому можна вважати давно назрілою необхідністю глибокого вивчення основ фітотерапії, клінічної фармакології та фармакокінетики рослинних лікувальних засобів не тільки на фармацевтичних, але і на останніх курсах лікувальних та педіатричних факультетів. Необхідно розширити асортимент лікарських рослин за рахунок ще невивчених видів, а також більш поглиблene дослідження лікувальних властивостей уже відомих рослинних лікарських засобів. Розв'язання цих завдань може бути найбільш успішним за умови об'єднання зусиль фармакологів, провізорів, ботаніків і лікарів. У свою чергу найоб'єктивніша оцінка терапевтичної ефективності різних лікарських засобів, включаючи ліки рослинного походження, що використовуються в клінічних умовах, могла б більш кваліфіковано здійснюватися спеціалістом типу клінічного фармацевта або клінічного фармаколога. Систематизація досвіду зазначених спеціалістів за допомогою ЕОМ могла б стати міцною основою дальших досліджень, спрямованих на удосконалення засобів та методів лікування найпоширеніших захворювань, а також способів ефективної профілактики. В цілому це може піднести ще на вищий рівень медичну допомогу найпередовішої в усьому світі системи радянської охорони здоров'я.

**СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ВИЩОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОСВІТИ****P. M. ПІНЯЖКО***Львівський медичний інститут*

Останнім часом питання вищої фармацевтичної освіти в нашій країні набули певної актуальності. Ця проблема хвилює і працівників вузів, оскільки від системи підготовки провізорських кадрів залежить майбутнє практичної фармації.

У цій статті ми розглянемо деякі проблеми, що стоять перед фармацевтичною школою і вимагають своєчасного розв'язання. Вони були виголошені автором на Всесоюзній нараді з вищої фармацевтичної освіти, скликаній з ініціативи Міністерства охорони здоров'я СРСР 2—4 лютого у П'ятигорську.

З кожним роком кількість фармацевтичних вузів у нашій країні дедалі збільшується і на сьогодні їх налічується 26. Проте слід зазначити, що не всі вони вкомплектовані висококваліфікованим професорсько-викладацьким складом. Так, серед загальної кількості науково-педагогічних кадрів фармацевтичних вузів налічується 33 доктора фармацевтичних наук, причому за віком тільки 10 не досягли 50 років. Найкраще забезпечені висококваліфікованими кадрами — докторами фармацевтичних наук фармацевтичні факультети Львівського і Московського медичних інститутів (по 6 чоловік). У ряді фармацевтичних вузів зовсім немає в штаті докторів фармацевтичних наук. Усе це вимагає найближчим часом визначити потребу і спланувати підготовку докторів фармацевтичних наук з числа молодих, перспективних і талановитих осіб. Однак кількість запланованих на десяту п'ятирічку докторських дисертацій є явно недостатньою (див. табл. 1).

Як видно з даних, наведених в таблиці 1, по чотирьох фармацевтичних спеціальностях ще планується недостатньо докторських дисертацій. До того ж, як показує практика, не всі вони будуть своєчасно подані до захисту.

Окремо слід зазначити, що відкриття нових фармацевтичних факультетів при медичних інститутах, як це тепер практикується, не є кращим розв'язанням питання збільшення підготовки фармацевтичних кадрів. На нашу думку, підготовку спеціалістів доцільніше проводити на базах існуючих фармацевтичних факультетів з наступним їх виділенням в окремі фармацевтичні інститути. Перевагою такого способу є наявність існуючої матеріальної бази, наявність наукових шкіл та досвіду методичної роботи.

**Таблиця 1**

*Кількість дисертаційних робіт, запланованих на 1976—1980 рр. по проблемі «Фармація» АМН СРСР для науковців, що працюють у фармацевтичних вузах, факультетах та науково-дослідних закладах*

Спеціальність	Кількість дисертаційних робіт, запланованих на роки:											
	1976		1977		1978		1979		1980		разом	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Організація і економіка фармації	—	10	—	7	1	4	2	2	—	1	3	24
Фармацевтична хімія . . . . .	5	16	1	6	2	3	1	0	—	—	9	25
Фармакогнозія . . .	4	7	—	4	1	1	2	1	—	—	7	13
Технологія ліків . .	3	16	2	—	4	6	3	6	3	4	15	32
Усього . . .	12	49	3	17	8	14	8	9	3	5	34	94

Примітка. 1 — кількість докторських дисертацій, 2 — кількість кандидатських дисертацій.

На сьогодні спеціальність фармація (1905) готує кадри двох кваліфікацій. Особам з середньою фармацевтичною освітою присвоюють кваліфікацію фармацевта, особам, що закінчили фармацевтичні вузи — провізора. На нашу думку, така практика визначення кваліфікації недосконала, оскільки вносить певну плутанину у питання приналежності провізорів до своєї спеціальності. Для усунення такої плутанини ми пропонуємо особам, що мають вищу фармацевтичну освіту, присвоювати кваліфікацію фармацевта, а особам з середньою спеціальною освітою — звання лаборанта-фармацевта. ✓

Беручи до уваги тенденцію профілізації фармації, підготовку кадрів, на нашу думку, слід проводити за окремими навчальними планами для промислової, аптечної та клінічної фармації. Нами розроблені моделі навчальних планів для підготовки спеціалістів вищезгаданих профілів фармації (див. табл. 2). Ми вважаємо, що вивчення

Таблиця 2  
Моделі навчальних планів (у год.)

Галузі знань	Моделі навчальних планів				
	Існуючих		пропонованих		
	провод	інженер хімік-технолог	фармацевт	фармацевт-клініцист	інженер фармацо-технолог
Суспільні . . . . .	7,1	7,7	7,0	7,0	7,0
Загальноосвітні . . . . .	7,4	7,9	7,0	7,0	7,0
Хімічні . . . . .	13,2	18,5	11,0	11,0	11,0
Фізико-математичні . . . . .	4,5	12,5	8,0	8,0	8,0
Біологічні . . . . .	6,5	2,5	8,0	8,0	8,0
Медичні . . . . .	6,5	—	10,0	17,0	5,0
Технічні . . . . .	—	23,0	5,0	3,0	21,0
Фармацевтичні . . . . .	24,0	—	20,0	15,0	10,0
Спеціалізація . . . . .	7,0	9,5	10,0	10,0	10,0
Практика . . . . .	16,0	16,0	8,0	8,0	8,0
Соціальні . . . . .	2,0	1,8	3,0	3,0	3,0
Спецпідготовка . . . . .	5,8	—	3,0	3,0	3,0
Бюджет часу з практикою у годинах . . . . .	6500	5600	6500	6500	6500

суспільних, загальноосвітніх, хімічних, фізико-математичних та біологічних наук слід проводити за єдиними програмами для всіх трьох профілів. Залежно від майбутньої спеціальності модель передбачає відповідний рівень профільних дисциплін. Так, наприклад, для фармацевтів відводиться 20% навчального часу для вивчення фармацевтичних дисциплін, відповідно для інженера-фармакотехнолога — 10%, а фармацевта-клініциста — 15%. Аналогічно передбачено розподіл навчального часу залежно від спеціальності та інших профільних дисциплін, зокрема медичних і технічних. Час, відведений для спеціалізації, має використовуватися на двох останніх курсах. Аналіз діючих навчальних планів для вищих медичних навчальних закладів усіх спеціальностей показує, що рівень навчальної та виробничої практики становить від 6 до 8%, тоді як для фармацевтичного профілю він дорівнює 16%. Виходячи з цього, ми пропонуємо в наших моделях також відвести 8% навчального часу для проведення різних видів практики.

Ми вважаємо, що кожна кваліфікація повинна мати вузькі спеціальності. Зокрема, для фармацевтів, що будуть зайняті на робочих місцях в аптечній мережі, слід ввести такі спеціальності, як фармацевт-технолог, фармацевт-аналітик і фармацевт-провод. Останню назву пропонуємо замість передбаченого раніше в існуючих навчальних планах провізора-організатора, оскільки підготувати організатора вуз не в змозі. Спеціальністю організатора може оволодіти тільки

особа, що закінчила вуз і має для цього відповідний досвід і здібності.

Кваліфікація фармацевта-клініциста може передбачити спеціалізацію з питань фармацевтичної інформації та біофармакії. Останній напрямок повинен включати також роботу в клінічних лабораторіях.

Кваліфікація інженера-фармакотехнолога передбачає ряд існуючих спеціальностей, які готує технологічний факультет Ленінградського хіміко-фармацевтичного інституту.

Інженери фармацо-технологи зможуть працювати також на фармацевтичних фабриках (підприємствах), а фармацевти — у фармацевтичній промисловості, як аналітики відділів технічного контролю тощо. Фармацевти-клініцисти зуміють налагодити фармацевтичну діяльність безпосередньо в лікарнях та клінічних лабораторіях.

Така диференціація в підготовці кадрів для фармації сприятиме поліпшенню роботи цієї служби в системі охорони здоров'я.

УДК 615.15:37

## ПОЛІПШИТИ ПІДГОТОВКУ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ҚАДРІВ

I. M. ГУБСЬКИЙ

Київський інститут удосконалення лікарів

Розвиток аптечної мережі і дальше поліпшення її роботи по лікарському забезпеченням населення та лікувально-профілактичних закладів значною мірою залежить від забезпеченості аптечного господарства фармацевтичними кадрами, якості їх підготовки, спеціалізації, розстановки і використання. Щодо кількісної підготовки фармацевтичних кадрів вищої та середньої кваліфікації, то ми вважаємо, що вона повинна базуватися на передбачуваних показниках діяльності аптечної системи (розвиток аптечної мережі, товарообороту, рецептури) та чітко-му розділенні робіт між особами, що мають вищу фармацевтичну освіту, і особами з середньою фармацевтичною освітою (див. Матеріали II з'їзду фармацевтів УРСР і «Фармацевтичний журнал», 1974, № 2, стор. 84). При цьому до уваги, як правило, слід брати випереджаючий приріст обсягу передбачуваних робіт (головним чином товарообороту) над приростом фонду заробітної плати.

Разом із зростанням кількості фармацевтичних кадрів важливе значення має і поліпшення якості їх підготовки. Для поліпшення навчання майбутніх провізорів, на нашу думку, необхідно перш за все брати до уваги потреби аптечної мережі і ті зміни, які відбулися і відбуваються

### Результати аналізу анкет-відповідей

Посади осіб, що надіслали відповіді	Кількість* одержаних анкет	Кількість відповідей про недостатність знань з				
		організації фармації	техніології лікарських засобів	фармацевтичної хімії	фармакогнозії	фармакології
Завідуючі аптеками та їх заступники	576	401	68	80	74	331
Хіміки-аналітики	204	116	28	39	26	117
Рецептарі-контролери, дефектари, асистенти	237	114	35	47	44	148
Усього	1017	641	131	146	144	596

\* В кожній анкеті була одна або кілька відповідей.

ся у роботі аптек, як основної виробничої ділянки аптечного господарства, де здебільшого працюватимуть майбутні провізори.

На превеликий жаль, випускники вищих фармацевтичних навчальних закладів ще відчувають недостатність підготовки з деяких розділів фармації. Щоб встановити, з яких саме розділів фармації провізори особливо відчувають недостатність професійних знань, нами було розроблено спеціальні анкети і передано їх провізорам: організаторам, технологам, хімікам-аналітикам. Усього одержано 1017 анкет-відповідей. Результати аналізу заповнених анкет наведені в таблиці.

З даних, наведених в таблиці, видно, що із загальної кількості осіб, які заповнили анкети, 63% висловилось про недостатність знань з організації та економіки фармації, 58,6% — з фармакології, 16% — з фармацевтичної хімії, 12% — з технології лікарських форм, 14% — з фармакогнозії. У певній мірі наведені в таблиці дані співпадають з даними, наведеними А. Л. Виноградовою («Фармація», 1973, № 3, стор. 50).

Крім анкетування, нами проводилося і інтерв'ювання, при якому стверджувались анкетні дані та пояснювались причини недостатності знань з тієї або іншої дисципліни. На думку провізорів, основною причиною недостатності знань є мала кількість годин, відведеніх навчальним планом на вивчення відповідних дисциплін.

Як видно з даних, наведених в таблиці, особливо відчутна для фармацевтів недостатність знань з фармакології і з організації та економіки аптечної справи. У першому випадку провізорам важко здійснювати на необхідному рівні інформаційну роботу серед лікарів, у другому — ефективніше організовувати лікарське забезпечення населення, планувати діяльність аптечних установ, забезпечувати необхідний облік та аналіз їх діяльності.

Отже, на нашу думку, підготовку майбутніх провізорів перш за все слід поліпшити по цих дисциплінах, в тому числі і за рахунок збільшення в навчальних планах кількості годин, що відводяться на їх вивчення. Незначне збільшення кількості навчальних годин на вивчення організації та економіки фармації і фармакології, що передбачено навчальним планом 1973 року, не може розв'язати питання поліпшення підготовки кадрів з цих розділів фармації. Поліпшення підготовки провізорів усіх спеціальностей з організації та економіки фармації і фармакології не виключає необхідності введення нової спеціальності — клінічного фармацевта (провізора), про що досить обґрунтовано мова йшла в статті проф. О. М. Кудріна, опублікованій у першому номері журналу.

УДК 615.15:37

## ПИТАННЯ ПІДГОТОВКИ КАДРІВ У ГАЛУЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ

Б. Л. ПАРНОВСЬКИЙ

Львівський медичний інститут

Дискусія з питань шляхів розвитку вітчизняної фармації є дуже корисною, оскільки, перш за все, може виявити нову профільну проблематику, що вимагає теоретичних та експериментальних досліджень.

У своїй статті «Роль фармацевта у розв'язанні основних завдань охорони здоров'я» професор М. М. Туркевич висвітлив стратегічні питання, що направлені на дальший розвиток фармації та піднесення її ролі й авторитету в системі біомедичних наук. На наш погляд, більшість із зазначених питань можуть бути успішно розв'язані до 2000 року. Але для цього вони мають бути диференційовано вивчені у при-

кладному напрямку. Ми поставили за мету розглянути тактичні шляхи для впровадження в життя положень про підготовку кадрів у галузі фармацевтичної інформації. Але перед тим хочемо викласти свою точку зору на питання клінічної фармації, які також поставлені у статті, що обговорюється.

Як правило, всі публікації та виступи з питань необхідності впровадження клінічної фармації носять теоретичний характер або посилаються на закордонні джерела. Цілком поділяючи теоретичні міркування про актуальність клінічної фармації, ми вважаємо, що лише експериментально на базі вітчизняних лікарень слід шукати переконливих аргументів у цьому напрямку. Відмітимо, що публікації про дослідження такого характеру у Молдавській РСР вже є; результати цих досліджень на фактичному матеріалі доводять необхідність участі клінічних фармацевтів у справі лікування хворих<sup>1</sup>.

На наш погляд, проведення широких планових експериментів у цьому напрямку в різних центрах охорони здоров'я дасть можливість одержати переконливі дані про доцільність клінічних фармацевтів, з якими можна буде порушити відповідне питання перед Міністерством охорони здоров'я СРСР. Ми вважаємо, що аналогічно експериментально має бути вивчено питання про участь фармацевтів у роботі клінічних лабораторій, з якими деякі опоненти професора М. М. Туркевича не згодні.

Практична діяльність переважної більшості фармацевтів зв'язана з інформацією про лікарські засоби. Однак у фармацевтичних вузах вивчення загальних методів цього напрямку діяльності раніше не проводилося. Тому на кафедрі організації та економіки фармації Львівського медичного інституту запропоновано включити в однайменний курс для студентів фармацевтичних вузів програму з наукової фармацевтичної інформації. Ця програма передбачає вивчення основ інформатики, джерел та способів обробки фармацевтичної інформації. Зокрема, заплановано вивчення фармацевтичних інформаційних мов та інформаційно-пошукових систем (включаючи представлення фармацевтичних термінів та понять в Універсальній деятивій класифікації та елементи оперування з цією системою), принципів анотування, реферування, каталогізації, складання тематичних оглядів, а також організації інформаційної діяльності в галузі лікарських засобів. Програма з питань наукової фармацевтичної інформації, що включені в курс організації та економіки фармації, була затверджена Центральним методичним кабінетом по вищій фармацевтичній освіті Міністерства охорони здоров'я СРСР. Для уніфікації вивчення цієї нової дисципліни у фармацевтичних вузах країни був складений методичний посібник<sup>2</sup>.

Оволодіння загальними методами інформатики та прийомами обробки фармацевтичної інформації в сукупності з спеціальними знаннями, що студенти одержують на профільних кафедрах фармацевтичної хімії і технології ліків, створить теоретичну базу для галузевої інформаційної діяльності.

Перш ніж розглянути питання удосконалення провізорів з фармацевтичної інформації (ми виходили з того, що, на жаль, післядипломної спеціалізації для провізорів не існує), ми вивчили потребу лікарів на інформацію про лікарські засоби. Численні дані літератури, а та-

<sup>1</sup> Бочкарев М. В., Кант В. И., Прокопишин В. И., Панина Т. П. Вопросы лекарственной терапии в организации медицинской помощи стационарным больным. Тезисы докл. I съезда фармацевтов Молдавии, Кишинев, 1976, 34.

<sup>2</sup> Пиняжко Р. М., Парновский Б. Л. Организация службы информации в научной и практической фармации. Метод. указания для студентов V курса фармацевтического факультета, Львов, 1977 г.

кож результати проведених нами опитувань свідчать, що актуальною для лікарів є інформація про результати спостережень за застосуванням лікарських засобів з акцентуванням порівняльних характеристик препаратів з наближеною дією. Виходячи з цього, програма удосконалення провізорів-інформаторів (кабінетів фармацевтичної інформації, аптек) повинна включати питання джерел та фондів оригінальних даних про застосування лікарських засобів, їх обробку, зберігання та використання для інформування лікарів. Відразу ж відмітимо принципову різницю між провізором-інформатором та клінічним фармацевтом. Провізор-інформатор не створює нової інформації, його функції — систематичне інформування лікарів та провізорів на підставі обробки певних літературних та довідкових джерел. Кожна інформація, що її видає провізор-інформатор, включаючи поради лікарю, повинна мати відповідне літературне підтвердження. Натомість клінічний фармацевт (провізор-консультант) повинен трансформувати широкі теоретичні дані з граничних галузей знань, що відносяться до лікоznавства, для допомоги лікарю у виборі оптимального шляху фармакотерапії конкретного хворого. Тому питання підготовки провізорів-інформаторів та клінічних фармацевтів є різними проблемами.

Наказ Міністерства охорони здоров'я УРСР № 471 від 6 серпня 1976 р. «Про організацію кабінетів фармацевтичної інформації» регламентує створення таких кабінетів при всіх поліклініках з кількістю відвідувань 750 і більше за зміну. Питання створення кабінетів фармацевтичної інформації найближчим часом буде розв'язане і на рівні Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я СРСР. Тому відбір кадрів провізорів-інформаторів для роботи в цих кабінетах, та їх підготовка набувають великого практичного значення. Важливо, щоб локальна підготовка провізорів-інформаторів на місцях передбачала уніфікацію їх діяльності, створення типових інформаційних масивів та пошукових систем. Це дасть можливість створити інтегральну систему кабінетів фармацевтичної інформації: централізовано планувати підготовку інформаційних матеріалів та обмін ними між окремими кабінетами.

Професор М. М. Туркевич ставить питання про створення центру фармацевтичних наук при АМН СРСР. Можливо доцільно, поки цю пропозицію ще не розв'язано, організувати групи інформації при фармацевтичних вузах та лабораторіях для збирання і систематизації даних про фундаментальні дослідження фармацевтичного характеру.

УДК 615.012.001.8:615.012(07)

### **БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ В НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ І ВИКЛАДАННІ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

*I. O. МУРАВІЙОВ*

*П'ятигорський фармацевтичний інститут*

Термін «біофармація» з'явився в науковій фармації в 1961 р. після опублікування американськими вченими Г. Леві та Й. Вагнером результатів своїх досліджень про значення і роль допоміжних речовин, ступеня подрібнення, виду лікарської форми, характеру технологічних операцій при одержанні лікарських форм та вплив лікарських речовин на ступінь абсорбції і вміст їх у біологічних рідинах.

З самого виникнення основним змістом біофармації стало вивчення залежності терапевтичної ефективності ліків від таких груп фармацевтичних факторів, як проста хімічна модифікація лікарських речовин, їх фізичний стан, природа і кількість допоміжних речовин, вид лікарської форми (шлях введення препаратів в організм), технологічні операції, що використовуються при одержанні ліків.

Термін «біофармація» швидко впровадився у фармацію більшості країн світу, оскільки цим коротким словом вдало і влучно був визначений комплекс залежностей, що зв'язує між собою поняття «лікарський засіб» і «лікувальний (або профілактичний) ефект». Питання біофармації стали предметом обговорення міжнародних фармацевтичних форумів (конгреси FiP'a) і спеціальних симпозіумів (Братислава, 1968, 1972 рр.). Залежно від ступеня «захопленості» одні з авторів стали називати біофармацію «новою», «самостійною» фармацевтичною наукою, інші більш стримано — «сучасною галуззю» або «сучасним напрямком» фармацевтичних наук.

Отже, постає питання, чи нові перелічені вище основні положення біофармації (застосовуючи цей термін) для фармації нашої країни. Ми вважаємо, що ні, вони не нові.

Ще на зорі створення технології ліків проф. Московського університету А. А. Іовський у 1838 р. писав у своєму посібнику «Начертание фармации», що «фармацевтическая наука отыскивает «приличные формы» с целью сделать лекарства безопаснее и полезнее для здоровья». І далі: «фармация, которая известные уже вещества собирает, исследует доброту их, в нужных условиях очищает оные и приводит их в такое состояние, в котором действие их на тело и надежнее, и вернее, состояние это составляет фармацевтическую форму — главный предмет фармации» (7).

Ці положення, висказані 140 років тому, лишаються непорушними і в наш час. Невдало, без врахування фізичних, хімічних та біологічних властивостей вихідних препаратів, обрана форма їх застосування може спричинити те, що приготовлені ліки в кращому випадку не виявлять належного діяння на організм або це діяння буде дуже незначним. В результаті цінні лікарські препарати можуть бути витрачені без користі для хворого. Прикладів нерозумного використання медикаментів в результаті їх невідповідності лікарській формі в історії фармації будь-якої країни можна навести чимало.

З історії фармації відомо, що той же професор А. А. Іовський вперше застосував у науці про приготування ліків поняття «технологія», зазначаючи, що «технология, как наука, призвана оплодотворять производства, которые нисходят до простоты привычки». Таким чином, на початку минулого століття відзначалося велике значення технології, виробничого процесу, процесу перетворення вихідних лікарських засобів (препаратів) у ліки — продукт, покликаний знищити або попередити захворювання.

Допоміжні речовини, їх склад і кількість завжди були нерозривно зв'язані з лікарською формою, інакше кажучи з раціональним стилем, формою споживання ліків, хоча б з тієї простоти причини, що активна субстанція в ліках часто (у випадку отруйних та сильнодіючих речовин) становить незначний процент або об'єм всіх ліків і вимагає формоутворюючих речовин. Природно, що технологи завжди розуміли, що через нераціонально підібрану композицію допоміжних речовин активна субстанція не зможе виявити потрібної лікувальної або профілактичної дії.

Про складну взаємодію ліків, як особливої фізико-хімічної системи, та макроорганізму, як біологічної системи, і фактори, що зумовлюють цю взаємодію (лікарська форма, шляхи введення, допоміжні речовини, виробничі операції та ін.), можна знайти відомості і в інших вітчизняних джерелах ХІХ ст. (4—6, 8, 14, 26, 29, 30).

Торкаючись прогресивних поглядів на місце і значення ліків в ланцюгу лікарський засіб — ліки — лікувальний ефект, що давно склалися у вітчизняній фармації та медицині, ми тим самим не принижуємо, а, навпаки, високо цінуємо і гаряче підтримуємо той бурхливий стрибок, яким охарактеризувалися дослідження фармації останніх двох-трьох десятиріч, ідеї яких становлять і нині її теоретичну основу. Ми також цілком солідаризуємося із терміном «біофармація», що став міжнародним, оскільки він включає всі основні фактори, від яких залежить якість та ефективність ліків — продукту, виготовленого технологом.

Біофармацевтичним питанням у нашій країні приділяється велика увага. В кожному науково-дослідному інституті, де вишукуються нові лікарські засоби, є спеціальні лабораторії технології лікарських форм, в завдання яких входить розробка для нового лікарського препарату раціональних форм його застосування. Жодний новий препарат не дозволяється до застосування, якщо для нього не запропоновано розумну лікарську форму, якщо не розв'язано питання по композиції основоутворюючих та інших допоміжних речовин, якщо не знайдено найбільш досконаліх методів виробництва ліків. Усе це повною мірою можна віднести і до науково-дослідної роботи кафедр фармацевтичних інститутів та факультетів.

Проблема «лікарський засіб — ліки — лікувальний ефект» знаходить відображення і в педагогічній діяльності вищих фармацевтичних навчальних закладів СРСР. Кожна лікарська форма, що вивчається, обов'язково спочатку проходить об'єктивну оцінку, як носій лікарських препаратів та їх поєдань. І в цій оцінці перше місце завжди приділяється її біофармацевтичним показникам. При викладанні технології завжди потрібно виходити з лікувальної значущості лікарської форми як основи творчого і практичного зв'язку між лікарем і провізором. При викладанні технології ліків слід приділяти більше уваги висвітленню прогресивного впливу технології на підвищення фармакологічної ефективності лікарських речовин, що мають ту або іншу лікарську форму.

Як критерій оцінки ступеня впливу окремих або суми фармацевтичних факторів на активність лікарського засобу біофармація вико-

ристовує тест фізіологічної (біологічної) доступності препаратів. Мірою фізіологічної (біологічної) доступності є відношення (в процентах) кількості лікарської речовини, що всмокталася, призначеної в досліджуваній лікарській формі, до кількості тієї ж лікарської речовини, призначеної у цій же дозі, але у вигляді стандартної лікарської форми (роздчину або внутрішньовенної ін'єкції).

Звичайно фізіологічну доступність визначають або з використанням екскреції препарату з сечею (за відомий проміжок часу після призначення препарату), або за визначенням концентрації препарату в крові після одноразового або багаторазового його призначення. Однак у зв'язку із складністю визначення біологічної доступності в ряді випадків проводять випробування на моделях *in vitro* так або інакше. Сучасна технологія ліків неможлива без знання і забезпечення потрібної (за величиною і тривалістю) біологічної доступності лікарських речовин, що містяться в готових ліках.

На кафедрі технології ліків П'ятигорського фармацевтичного інституту питання біофармації вже давно знаходять відображення як в науково-дослідній роботі, так і в навчальному процесі; колом питань, що вивчаються, охоплюються всі основні фармацевтичні фактори.

### **Розробка й удосконалення методик по визначенню доступності препаратів у лікарських формах**

Методики *in vitro*, що ґрунтуються на діалізі або дифузії лікарських препаратів, широко використовуються в наукових дослідженнях для порівняльної якісної оцінки лікарських форм при розробці їх оптимальної технології, для обґрунтованого вибору допоміжних компонентів, основ і т. д. Подібні способи оцінки лікарських форм базуються на принципі розчинення або інших видах взаємодії включених в них лікарських речовин зовнішнім гідрофільним середовищем — водою, ізотонічним розчином, розчином Рінгера, желатиновим або агаровим гелем і т. д. Чим більший контакт лікарських речовин з цими середовищами може забезпечити лікарська система, тим вищим буде ступінь їх звільнення.

На кафедрі було розроблено методику (15), що дозволяє *in vitro* шляхом порівняння зробити обґрунтований вибір емульсійних основ для водо- і жиророзчинних препаратів. Вона виключає стадію кількісного визначення при звільненні у воду або інше середовище. Крім того, стає можливою оцінка мазей з жиророзчинними препаратами, звільнення яких у гідрофільні рідини не може бути досягнуто. Методика ґрунтуються на порівнянні інтенсивності забарвлення досліджуваного ряду основ після діяння на них водорозчинного (метиленовий синій) або жиророзчинного (судан III) барвника.

Усі досліджувані основи в однакових умовах піддаються обробці відповідним барвником, потім глибина їх забарвлення порівнюється з еталонними зразками. Для водорозчинних препаратів краще брати основи, що мають в модельних умовах вищий індекс синіх відтінків за шкалою еталонів (темно-забарвлени), для жиророзчинних — світло-забарвлени. Зворотна залежність виявлена для мазей червоних відтінків. При зазначеній умові більш інтенсивне забарвлення, що свідчить про високий вміст препарату в дисперсійному середовищі, сприяє його оптимальному звільненню з лікарської форми.

Особливу трудність у біофармацевтичних дослідженнях викликають мазі-сусpenзії. Неможливість їх якісної оцінки за загальноприйнятими методиками *in vitro* пояснюється нерухомістю частинок твердої фази, які через відносно великі розміри не діалізують і не дифундують у гідрофільні середовища. В наведений методиці використаний зворотний прийом — здатність проникнення гідрофільного середовища

до поверхні нерозчинних частинок у мазевій системі. З допомогою мікроскопа реєструється здатність частинок набувати гідрофільну оболонку при активному контактуванні (розтиранні) мазі з гідрофільним середовищем. Використовуючи цей спосіб, для кожного нерозчинного препарату можна провести порівняння мазей, приготуваних на різних основах з використанням різних допоміжних речовин. Методика дає можливість зробити вибір оптимальних поєднань у системі лікарська речовина — допоміжна речовина — основа. Перевагу слід віддати тим варіантам, в яких використані компоненти сприяють утворенню гідрофільної оболонки, що свідчить про можливості контакту сусpenзійної фази з гідрофільними середовищами.

Разом з кафедрою шкірних та венеричних хвороб Ставропольського медичного інституту було вивчено можливість визначення біологічної доступності кортикоподібних препаратів, що застосовуються в різних лікарських формах у дерматологічній практиці, методами експериментальної дерматології, які виявилися цілком придатними для визначення біологічної доступності препаратів з кореня солодки, причому в порівнянні з іншими засобами, що мають антиалергічну та протизапальну активність (0,5% преднізолона мазь, Угорщина; крем Унна).

### Вплив фізико-хімічного стану на дію лікарської речовини

Дія лікарської речовини може зумовлюватися як первинними фізико-хімічними властивостями, тобто властивостями, притаманними їй як природній субстанції (тип кристалізації, оптична форма, розчинність і т. д.), так і вторинними властивостями, викликаними технологічним втручанням (ступінь дисперсності, форма частинок, зміна розчинності і тому подібне). Роботи кафедри в основному ведуться в галузі зміни властивостей другої групи і перш за все зміни дисперсності частинок лікарських речовин і зміни їх розчинності.

Дисперсність частинок лікарської речовини має не тільки технологічне значення, істотно впливаючи на сипкість порошкоподібних матеріалів, насипну вагу, однорідність змішання, точність дозування і т. д., але, що є особливо важливим, від розміру частинок великою мірою залежить швидкість і повнота всмоктування лікарської речовини при будь-яких способах її призначення, за винятком внутрішньосудинного. Таким чином, виявляється, що така тривіальна технологічна операція, як подрібнення, має безпосереднє відношення до фармакотерапевтичного ефекту ліків. На кафедрі широко вивчається ступінь дисперсності лікарських речовин (в порошках, мікстурах-сусpenзіях, емульсіях, лініментах) з використанням ефекту Ребіндера (9—11).

Крім подрібненості, в біофармацевтичному аспекті лікарська речовина характеризується і своєю розчинністю в дисперсному середовищі. У цьому плані великого значення набувають дослідження щодо збільшення розчинності лікарських речовин, їх солюбілізації. Проблема ця актуальна, оскільки чимало речовин, що знову вводяться в лікарський каталог, характеризуються поганою розчинністю у воді.

Солюбілізація досягається за допомогою ПАР, асортимент яких збільшується, але більшість з них є синтетичними речовинами. З ПАР природного походження почала працювати наша кафедра, використовуючи препарати солодки, що містять тритерпенові сапоніни.

Вивчено можливість солюбілізації гідрокортизону та преднізолону з допомогою водних розчинів гліцираму (моноамонієвої солі гліциризинової кислоти). Встановлено, що 0,1% розчин гліцираму підвищує розчинність гідрокортизону в 102 рази, а преднізолону — в 120 разів. Водні розчини солюбілізованих препаратів зберігають свою стійкість на протязі року.

Солюбілізація протипухлиних препаратів у 5% водних розчинах індивідуальних і 5% бінарних водних сумішах твіну 80, ОП-7, ОП-10, гліцираму і суми сапонінів солодки щетинистої показала можливість одержання солюбілізованих 0,5% водних розчинів асалею, астирону, пальфіцерину з використанням ОП-10 і асалею та астирону з твіном 80. Розчинність речовин з 1 : 10000 підвищилась до 1 : 200, тобто в 50 разів (16, 27).

Привертають увагу дослідження по солюбілізації нітрофуранових сполук — високоактивних антимікробних засобів. Співробітники кафедри, використовуючи 0,2% розчини гліцираму в лужному середовищі (1,6%  $\text{NaHCO}_3$ ), підвищили розчинність фурагіну в 367, а фурадоніну — в 75 разів. У результаті запропоновано нову водорозчинну лікарську форму фурагіну (17, 18).

Вивчалась також і можливість одержання водних розчинів нерозчинних у воді препаратів — синтетичних аналогів статевих гормонів: синестролу, октестролу, діетилстильбестролу, діетилстильбестролу пропіонату, метилтестостерону. Як солюбілізатор використовували твін 80, гліцирам, ОРСШВ-35, ОЕЦС-20 та ін. Результати досліджень показали, що з допомогою твіну 80 можна підвищити розчинність синестролу в 31 раз, метилтестостерону — в 22 рази, діетилстильбестролу — в 110 разів (19, 28).

### Вплив лікарської форми на лікувальний ефект ліків

Тепер добре відомі експериментальні дані порівняльного типу про швидкість резорбції ліків з різних лікарських форм. Так, при вивчені введення цистаміну солянокислого в організм в таблетках і супозиторіях виявилось, що препарат із супозиторіїв всмоктується швидше і повніше, ніж з таблеток. У дослідах на тваринах встановлено, що через годину після введення цистаміну солянокислого з супозиторіїв всмоктується 85,3%, а з таблеток тільки 58% препарату (2, 5, 20).

Пінні аерозольні лікарські форми, рецептуру і технологію яких розроблено на кафедрі, відкрили і нові аспекти застосування препарата «гліцирам» і густого екстракту солодкового кореня в медичній практиці, зокрема в гінекології та проктології. Вивчення біологічної доступності пінних лікарських форм препаратів солодкового кореня у порівнянні з мазями на емульсійних основах показало, що пінні аерозолі дають можливість прискорити процес всмоктування лікарського препарату в 2—3 рази (12, 21). Крім того, встановлено, що препарати солодкового кореня в дерматологічних лікарських формах сприяють більш швидкому регресу контактного дерматиту і більш вираженій тенденції до відновлення функціонального стану шкіри у тварин. Препарати солодкового кореня виявляють також більш виразний нормалізуючий вплив на метаболізм аскорбінової кислоти і сульфгідрильних груп у порівнянні з 0,5% преднізолоновою маззю і кремом Унна (22).

### Вплив допоміжних речовин на дію лікарських препаратів

До досліджень, що провадяться на кафедрі в цьому напрямі, мають бути віднесені роботи по вивченню деяких мазей з використанням нових або удосконалених відомих мазевих основ. Наприклад, як мазеві основи нами вивчаються огланглінський монтморилоніт (23), гідрогенізати олії з насіння строфанту та гірчиці (23). Біофармацевтична цінність зазначених гідрофільних та жирних основ полягає в тому, що резорбція лікарських речовин з них проходить швидко і повно, а також властивість бентонітів, як обертність їх гелей, дає можливість використовувати їх для приготування сухих концентратів мазей усіх типів у вигляді порошків і таблеток.

Кафедра також проводить дослідження з питань обґрутованого вибору мазевих основ. Зокрема, встановлено, що водорозчинні препарати кислого характеру швидше звільняються з жирової основи, ніж з вуглеводної. Залежність ця справедлива для мазей-емульсій і мазей-сусpenзій. Протилежні результати було одержано для лужнореагуючих компонентів, які краще звільняються з вуглеводної основи.

Що ж до препаратів, які дають в розчинах нейтральну реакцію, то тут визначальним виявився тип дисперсної системи. Кращу здатність до звільнення препаратів показали мазі-емульсії. Однак якщо для солей сильних основ і сильних кислот як в емульсійних, так і в сусpenзійних мазях препарати краще звільняються з вуглеводної основи, то для солей слабких основ і слабких кислот перевагу слід віддати жировій основі (24).

Аналогічні дослідження було проведено з жиророзчинними компонентами. Кращими за швидкістю звільнення препаратів виявилися гідрофільні основи. Однак в даному випадку на цей показник чинили вплив як тип дисперсної системи, так і вибір основоутворюючого компонента. Міцність зв'язку знижувалась в такому порядку: агар — МЦ — желатин. У той же час менша міцність зв'язку спостерігалась у сусpenзійних системах порівняно з емульсійними. При використанні гідрофобних основ було відмічено, що жиророзчинні компоненти швидше звільняються з вуглеводневої основи, ніж з жирової.

Було вивчено також мазі-сусpenзії з нерозчинними препаратами різної поверхневої активності з використанням різних допоміжних компонентів у поєданні з вуглеводними основами.

Виявлено чотири групи з досліджуваних препаратів, що проявляють в модельних системах однакові внутрішньогрупові властивості: 1 — розчинні в кислотах та лугах, 2 — нерозчинні ні в кислотах, ні в лугах, 3 — розчинні лише в кислотах, 4 — розчинні лише в лугах.

Встановлено, що використання допоміжних речовин гідрофобної природи (рідкі масла, частина основи) не ефективно для препаратів усіх груп. Вода, етиловий спирт і гліцерин у поєданні з гідрофобними основами забезпечують максимальний ефект доступності для препаратів 1, 2, 3 груп. Для препаратів групи 4 використання гідрофобних основ виявилося неефективним у розглянутих випадках.

Таким чином, результати досліджень дають можливість зробити висновок, що не можна визнати правильним як універсальність основ, так і фармакопейні рекомендації щодо вибору типу дисперсної системи. Для кожної хімічної групи препаратів ці питання вимагають конкретизації.

### Вплив способу приготування ліків

Перспективні дослідження проводилися на кафедрі по створенню лікарських форм пролонгованої дії у вигляді спансул (желатинові капсули, наповнені гранулами). Гранули можуть бути без покриття для негайногого всмоктування і надання початкового ефекту, а також з покриттям різної товщини і розчинності. Розробка технології цих гранул відкриває широкі шляхи для поєдання лікарських речовин і в інших лікарських формах, наприклад в таблетках (1, 23).

Можливість використання суміші ПАР для підвищення ефекту стабілізації сусpenзій також вивчається на нашій кафедрі. Як моделі було обрано речовини, що часто зустрічаються в рецептурі сусpenзій: камфора, сірка, фенілсаліцилат, кислота ацетилсаліцилова, стрептоцид, етазол, вісмуту нітрат основний, теальбін, окис цинку. Як суміші ПАР використовувались поєдання ОП-7 з желатозою, Т<sub>2</sub> і метилцелюлозою. Дослідження показали, що сусpenзії сірки і стрептоциду краще за все стабілізуються поєданням ОП-7 з метилцелюлозою (сусpenзії не містили частинок більше 15 мкм). Для сусpenзій фенілсаліцила-

ту оптимальним виявилось поєднання ОП-7 з  $T_2$ , а для етазолу — це поєднання в комбінації ОП-7 з желатозою. Для гідрофільних речовин найоптимальнішим є поєднання ОП-7 з метилцелюзовою і  $T_2$  (23, 25).

Проведені дослідження показали, що підбір суміші ПАР для твердих компонентів суспензій має проводитися індивідуально. Одночасно спостерігалося, що в окремих випадках чисті ПАР діють ефективніше, ніж їх суміші. Зокрема, це має місце в суспензіях камфори й ацетилсаліцилової кислоти.

Результативними виявилися наші дослідження в галузі розробки нової технології пінних аерозолей. Препарати солодкового кореня, включені у склад аерозольних рецептур як фармакологічно активні речовини, одночасно виступають тут і як допоміжні речовини — піноутворювачі, солюбілізатори та стабілізатори. Використання цих властивостей препаратів солодкового кореня в технології лікарських препаратів вперше запропоновано нашою кафедрою. До цього часу вони використовувались лише в нефармацевтичних галузях промисловості (13, 23).

У навчальному процесі питання біофармації на кафедрі відбиваються двояко. Перш за все вони знаходять відображення на лабораторних заняттях як елементи навчально-дослідних робіт студентів. Наприклад, перед студентами ставляться завдання з'ясувати вплив різних допоміжних речовин на швидкість звільнення натрію саліцилату з таблеток. Методика *in vitro* — дифузія через целофанову мембрانу у водний розчин з наступним кількісним визначенням препарату в розчині. Той же натрію саліцилат виявився вдалою навчальною моделлю для з'ясування впливу ступеня дрібності частинок цієї речовини (75 і 250 мкм). Моделі вміщують у желатинові капсули і терmostатують.

На суспензіях ацетилсаліцилової кислоти студенти впевнюються у ролі стабілізаторів; про ефективність захисту судять за швидкістю дифузії через мембрану.

Користуючись методом визначення біологічної доступності *in vitro*, студенти впевнюються в тому, як впливає вид мазевих основ на розорбцію лікарських речовин. За навчальну модель в цьому випадку використовують звичайно саліцилову кислоту.

Значно більші можливості для ознайомлення з біофармацевтичними закономірностями відкриваються студентам-випускникам при виконанні ними дипломних робіт. Як відомо, в П'ятигорському фармацевтичному інституті дипломні роботи давно одержали право громадянства. На кафедрі технології ліків щороку виконується не менше 50 дипломних робіт. Приблизно половина з них виконана з розв'язанням біофармацевтичних завдань. У січні 1977 року були захищені, наприклад, такі роботи: «Порівняльне вивчення процесу звільнення етазолу з таблеток і супозиторіїв», «Вивчення процесу звільнення нокайну й амідопірину при одночасному їх застосуванні у двошарових і порожнистих супозиторіях», «Особливості приготування і всмоктування мазей з метилурацилом на гідрофобних і гідрофільних основах», «Порівняльна оцінка деяких лікарських форм еритроміцину», «Дослідження солюбілізованих властивостей суміші ПАР на моделі норсульфазолу», «Вивчення впливу кількості крохмалю на виділення кофеїну-бензоату натрію з таблеток» та ряд інших.

Об'єктивний аналіз роботи, що провадиться на кафедрі технології П'ятигорського фармацевтичного інституту, підтверджує не тільки важливість біофармацевтичних досліджень для дальнього розвитку фармацевтичної науки, а й впевнює в тому, що випускники фармацевтичних вузів, які здобули необхідну суму біофармацевтичних знань, у своїй практичній діяльності успішно розв'язуватимуть виникаючі перед ними питання клінічної фармації, нерідко дуже складні.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Асланов Г. К., Муравьев И. А., Фармация, 1974, № 1, 16.—2. Батрак Г. Е., Муравьев И. А., Шарабура Л. И., там же, 1974, № 2, 30.—3. Батрак Г. Е., Муравьев И. А., Шарабура Л. И., Гастроэнтерология, 1974, № 6, 93.—4. Бенезе М. Г., Дисс. докт., СПБ., 1895.—5. Гороховцев А., Дисс., СПБ., 1877.—6. Засецкий Н. А., Врач, 1880, 10, 167—168.—7. Иовский А. А., Начертание фармации, 1838, М.—8. Коган Г. Я., Технология лекарственных форм, Л., 1952.—9. Козьмин В. Д., Материалы обл. конф. фармацевтов, Новосибирск, 1968.—10. Козьмин В. Д., Материалы Всесоюзн. конф. по совершенствованию производства лекарств и галеновых препаратов, Ташкент, 1969.—11. Козьмин В. Д., Актуальные вопросы фармации, Вып. 1, Пятигорск, 1970.—12. Красова Т. Г., Тезисы докл. 1-ой научн. конф. молодых ученых Пятигорского фарм. ин-та, Пятигорск, 1973, 9.—13. Красова Т. Г., Материалы III Всероссийского съезда фармацевтов, Свердловск, 1975, 152.—14. Манассеин В. А., Лекции общей терапии, СПБ., 1879.—15. Муравьев И. А., Кононихина Н. Ф., Фармацевтический журнал, 1976, № 1, 46—50.—16. Муравьев И. А., Семенченко В. Ф., Полякова Ф. Ф., Химиотерапия опухолей в СССР, вып. 17, 1973, 117—121.—17. Муравьев И. А., Мелберг Я. В., Шидловская В. А., Ученые — практике фармации, Рига, 1974.—18. Муравьев И. А., Мелберг Я. В., Шидловская В. А., В кн.: Материалы II Всесоюзн. съезда фармацевтов, Рига, 1974, 38.—19. Мичник Л. А., В сб.: Материалы III Всероссийского съезда фармацевтов, Свердловск, 1975, 115.—20. Муравьев И. А., Башура Г. С., Красова Т. Г., Тезисы докладов 2-го Международного симпозиума по биофармации и фармакокинетике, Смоленице, Чехословакия, 1974, 24.—22. Муравьев И. А., Марьясис Е. Д., Красова Т. Г., Чеботарев В. В., Старокожко Л. Е., Тезисы докладов I съезда фармацевтов Туркмении, Ашхабад, 1976, 149.—23. Муравьев И. А., Асланов Г. К., Богданов А. Н., Граханцева Л. М., Кичва Т. А. и др., Материалы II Всесоюзн. съезда фармацевтов, Рига, 1974, 6.—24. Муравьев И. А., Кононихина Н. Ф., Материалы IV Всероссийского съезда фармацевтов, Свердловск, 1975, 97.—25. Муравьев И. А., Козьмин В. Д., Тезисы докладов II Всероссийского съезда фармацевтов, Л., 1969.—26. Николаев М. П., Учебник фармакологии, 1948, М.—27. Семенченко В. Ф., Материалы III Всероссийского съезда фармацевтов, Свердловск, 1975, 114.—28. Сухих Л. А., Тезисы докладов 1-ой научн. конф. молодых ученых Пятигорского фарм. ин-та, Пятигорск, 1973, 9.—29. Шацкий Е., Фармацевт. вестник, 1900, № 3, 45—47; № 4, 69—72.—30. Шубин С. Ф., Учебное руководство по технологии лекарственных форм, 2 изд., 1948, М.

УДК 615.065

## ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКІВ

О. М. КУДРІН, Є. Ф. СЕЛЕЗНЬОВ  
І Московський медичний інститут ім. І. М. Сєченова

Взаємодія ліків є істотною проблемою сучасної медицини, зв'язаною з появою великої кількості нових високоактивних препаратів за останні 30 років і поліпрагмазією.

Нині при лікуванні звичайно застосовують одночасно кілька лікарських препаратів (59). За даними М. Хонейм (68), стаціонарний хворий одержує в середньому 8—14 різних ліків, більшість з яких є багатокомпонентними. Виникаючі в організмі взаємодії ліків часто призводять до змін механізмів всмоктування з місць введення, розподілення у крові, тканинах, клітинах, метаболізму, виведення і дії на специфічних рецепторах, які мають вирішальне значення для лікувально-го ефекту (3, 16, 59, 63, 118, 136).

### Взаємодія ліків в місцях їх введення

Найбільш частим результатом взаємодії ліків при введенні їх разом є зміна перистальтики, швидкості евакуації шлунково-кишкового вмісту, pH середовища і т. д., а також утворення різних комплексних сполук або солей (107). З цієї причини фізіологічна доступність і швидкість надходження в кров'яне русло організму окремих препаратів

можуть широко варіювати. Так, холестирамін, що використовується для лікування атеросклерозу і цирозу печінки, може утворювати важко розчинні комплекси з ацетилсаліциловою кислотою, непрямими антикоагулянтами, бутадіоном, перешкоджаючи їх всмоктуванню та дії (64). Більшість солей важких металів зменшує всмоктування антибіотиків і саліцилатів. Такі приклади узагальнено в табл. 1.

Таблиця 1  
Взаємодія ліків у процесі всмоктування

Основні препарати, що вживаються	Додатково призначенні препарати, всмоктування яких знижено	Літературні посилання
Антациди	Антикоагулянти Тетрациклін та його похідні Вітамін А Хінін Пентобарбітал Ізоніазид Рифампіцин Антіпірин, саліцилати Вітамін В <sub>12</sub> Тетрацикліни Левоміцетин Пеніцилін Серцеві глікозиди Солі кальцію і заліза	16 39, 96 96 96 81 80 96, 17, 16
Пара-аміносаліцилова кислота Солі кальцію, заліза та інших важких металів	Ізоніазид Оксацилін Глікозиди Алкалоїди Стрептоміцин Сульфізоксазол Метоклопропамід Ацетилсаліцилова кислота Бутадіон Варфарин Ленкоміцин Ацетилсаліцилова кислота	22 96 16 87 133, 134 55 48 130 94 94 8
Глюкокортикостероїди	Сульфадиметоксин Кофеїн Саліцилат Фтивазид Пара-аміносаліцилова кислота Етамбутол Піразинамід Рифампіцин Циклосерин	14
Сульфаниламіди Дубильні речовини	Саліциламід	
Натрію хлорид	Бутадіон	
Глюкоза	Варфарин	
Холестирамін	Ленкоміцин	
Каолінівмісні сполуки	Ацетилсаліцилова кислота	
Активоване вугілля	Бутадіон	
Дезіпрамін	Сульфадиметоксин	
Саліцилова кислота	Кофеїн	
Кофеїн	Саліцилат	
Тіамін	Фтивазид	
Етіонамід	Пара-аміносаліцилова кислота	
Інгібтори карбангідрази	Етамбутол	
	Піразинамід	
	Рифампіцин	
	Циклосерин	
	Саліцилова кислота	115

Деякі препарати, навпаки, сприяють всмоктуванню з місць введення інших медикаментів, що одночасно вводяться. Наприклад, тиреоїдин і ДОКСА прискорюють всмоктування ізоніазиду з шлунково-кишкового тракту і підвищують рівень активного туберкулостатика в крові (9,25). Нікотинова кислота підвищує всмоктування сульфаниламідів, пара-аміносаліцилової кислоти, фтивазиду, пеніциліну (8).

У результаті призначення ряду ліків можуть виникнути патологічні стани кишечника, які порушують всмоктування медикаментів і тому можуть змінити їх дію. Зникнення в кишечнику під впливом антибактеріальної терапії сaproфітних бактерій, що беруть участь в синтезі вітаміну К, в осіб, що одержують антикоагулянти, призводить до тяжких кровотеч (121).

Підвищення pH вмісту шлунка під дією антацидів, натрію гідрокарбонату, літію карбонату знижує всмоктування лікарських речовин,

що мають кислий характер (бутадіон, пентобарбітал, фурадонін, непрямі антикоагулянти), і в той же час збільшує всмоктування лужних препаратів (ефедрин, амідопірин). Навпаки, при зниженні рН в результаті призначення соляної або глотамінової кислот, амонію хлориду зменшується всмоктування лужних і збільшується — кислих лікарських засобів.

Порушення моторики шлунка і кишечника змінюють інтенсивність всмоктування медикаментів у різних ділянках травного тракту. Препарати, що всмоктуються переважно у шлунку, повніше адсорбуватимуться при одночасному призначенні з гангліоблокаторами, антихолінергічними засобами, які подовжують час перебування цих ліків у шлунку. Проносні та холінергічні засоби можуть значно знизити фізіологічну доступність ліків у результаті посилення моторики шлунка і кишечника і скорочення періоду всмоктування (50, 74, 82, 107).

Взаємодія в процесі всмоктування виникає не тільки при пероральному прийомі ліків, а також при введенні їх в організм іншими шляхами. Так, при інгаляційному наркозі концентрація фторотану в легеневих альвеолах значно збільшується при введенні його одночасно з закисом азоту. Реакція такого роду розвивається і при поєданні егилового ефіру та метоксифлурану.

При проведенні анестезії ефіром і фторотаном передозування засобів премедикації, особливо наркотиків, внутрішньовенне введення барбітуратів або передчасне введення гангліоблокаторів зменшує альвеолярну вентиляцію, в результаті чого змінюється концентрація анестетиків (61, 68).

Ряд взаємодій використовується для напрямленого впливу на всмоктування лікарських речовин. Новокаїн комбінують з пеніциліном. Навпаки, гіалуронідазу включають у деякі позасудинні ін'екції, щоб зламати цементну тканину навколо місця ін'екції і забезпечити швидку дифузію й абсорбцію лікарських препаратів.

#### **Взаємодії, що викликають витискування препаратів з білкових комплексів**

Більшість лікарських речовин оборотно зв'язується з протеїнами плазми. Зв'язана частина препарату є неактивним резервуаром у рівновазі з тими молекулами лікарської речовини, які є вільними в розчині, активно проникають у тканини і взаємодіють з рецепторами.

Високий ступінь зв'язування з білками характерний для кислих препаратів: бутадіону, сульфонамідів, непрямих антикоагулянтів, саліцилатів, хоч сила їх зв'язування невелика. Слабкі основи, як правило, міцніше зв'язуються з білком (41, 71).

З огляду на те, що зв'язок ліків з протеїнами плазми є оборотним процесом, який підпорядковується закону дії мас, існує можливість, що будь-яка зв'язана з білком лікарська речовина може бути заміщена іншою, якщо остання виявиться у більш високій концентрації в плазмі крові або ж має вищу спорідненість до білка.

Конкурентні відношення між ліками при їх взаємодії можуть дати клінічно несподівані результати. Швидке заміщення нерідко призводить до гострих токсичних ефектів внаслідок різких коливань концентрацій вільної, тобто активної, форми препарату. Так, бутадіон, витискуючи з місць зв'язування з білками плазми варфарин, значно підвищує його концентрацію в крові, що клінічно проявляється ужкими кровотечами (75, 92).

Витискування з білкових сполук бутаміду бутадіоном або дикумарином може привести до раптового розвитку гілоглікемічної коми (47, 92). Саліцилати аналогічно вищеперележному підвищують концентрацію вільного індометацину в крові до восьмиразових величин

(79). Особливо тяжкі реакції спостерігають при витисканні із зв'язку з протеїном лікарських засобів з вузьким терапевтичним діапазоном. Такі випадки описані на прикладах витискання метотрексату сульфаниламідами і саліциловою кислотою (57). Приклади цього типу взаємодії наведені в табл. 2.

Таблиця 2  
Взаємодії, що викликають витискування препаратів, адсорбованих білком

Препарати, споріднені білку	Препарати, що витискаються і менш споріднені білку	Літературні посилання
Дикумарин Неодикумарин Бутадіон Саліцилати Антуран Тетрацикліни	Сульфаниламіди	35, 36, 40, 75, 83
Сульфафеназол Бутадіон Саліцилати Дикумарин	Бутамід	47
Саліцилати Сульфаниламіди	Метотрексат	57, 137 57
Бутадіон Індометацин Саліцилати Натрію саліцилат Похідні кумарину Тубокурарин Хлоралгідрат Бутадіон Клофібрат Місклерон	Кортікостероїди Індометацин Ізоніазид Хлоралгідрат Сукцинілхолін Непрямі антикоагулянти	98 79 100 70 70 16 16, 34, 75, 113, 122 122 16
Сульфаниламіди Саліцилова кислота	Пеніцилін Похідні фенотіазину Бензойна кислота	116 116
Сульфаниламіди Тубокурарин Рентгеноконтрастні засоби Індометацин Саліцилати Бутадіон Бутадіон	Барбітурати	116 70 70 44
	Кортизон	75

Додатковий ефект витискування речовини із зв'язку з білком полягає в тому, що більша кількість препарату стає доступною для метаболічного розпаду і виділення і, отже, він швидше елімінує з організму.

Конкуренція між різними речовинами за одні і ті ж місця зв'язку протеїнів плазми може привести до серйозних наслідків. У недоношених дітей ензимна система, що відповідає за зв'язок білірубіну з глюкуроновою кислотою, недостатньо розвинута. В нормальних умовах основна білірубінна швидко виводиться у формі розчинного, воді глюкуроніду білірубіну, тоді як незв'язаний білірубін виділяється дуже повільно. Таким чином, недостатність метаболізму призводить до тривалої затримки високого рівня білірубіну в організмі. Особливо серйозне становище спостерігається в перші дні життя, коли утво-

рюється велика кількість білірубіну внаслідок розпадання однієї частини (характерної для плода) великої кількості еритроцитів.

У таких випадках тканини уберігаються від імпрегнування білірубіном завдяки зв'язуванню більшої його частини з протеїнами плазми. До тих же місць зв'язку протеїнів плазми, з якими зв'язується білірубін, спрямовуються для взаємодії і деякі лікарські препарати, наприклад, сульфаніlamіди і вітамін К. Застосування цих ліків призводить до витискування білірубіну з місць його зв'язку з протеїном плазми, і звільнений білірубін переходить у тканини. Відкладання білірубіну в мозковій тканині викликає тяжкі порушення, що клінічно опи-суються як ядерна жовтяниця, закінчення якої може бути летальним. Очевидно, подібні впливи мають місце при наявності відповідних концентрацій медикаментів в організмі. Застосування їх в низьких дозах уберігає від появи небажаних симптомів і сприяє розвитку бажаної фармакотерапевтичної дії. До відносного передозування ведуть такі ситуації, коли місця зв'язування з білком насичені однією лікарською речовиною і інший препарат, що вводиться, з цієї причини лишається в плазмі у вільному стані.

### Взаємодія ліків, що призводять до змін їх метаболізму

На сучасному етапі розвитку фармакотерапії особливого значення набуває з'ясування потенціальних можливостей для регулювання ефектів лікарських речовин, виходячи з властивостей багатьох препаратів викликати ті або інші ензимні зміни в організмі. Особливе значення мають індукція і пригнічення мікросомальних ензимів печінки, що беруть участь у метаболізмі ліків.

Останнім часом установлено, що похідні барбітурової кислоти, деякі анальгетики, транквілізатори, антигістамінні, антиконвульсанти, антидіабетичні, гормональні препарати та деякі інші викликають стимулювання активності мікросомальних ферментів, що руйнують лікарські препарати (15, 16). При одночасному призначенні зазначених препаратів разом з іншими відбувається зниження їх фармакотерапевтичної активності шляхом прискорення метаболізму. З цієї причини дикумарин швидше руйнується при одночасному призначенні з фенобарбіталом, внаслідок чого для досягнення антикоагуляційного ефекту вимагаються більші дози препарату. Якщо ж фенобарбітал відмінити, не зменшуючи дози антикоагулянта, можуть виникнути геморагічні ускладнення (117). Дані щодо препаратів, які взаємодіють в організмі, наведені в таблиці 3.

Звичайно максимальний ефект лікарських засобів, стимулюючих свій власний метаболізм і метаболізм інших препаратів, настає після значного латентного періоду. Так, наприклад, на фоні дії ензимних індукторів (фенобарбітал, бутадіон, хлорциклізин) спостерігається підвищення ензимної активності через 24 години, причому для досягнення максимальної індукуючої активності необхідно брати до уваги важливу властивість ліків регулювати біосинтез ензимів метаболізуючих ліків при кожному тривалому і при кожному комбінованому лікуванні.

Прискорюючи за допомогою відомих ензимних індукторів метаболізм певного препарату, можна буде направлено регулювати тривалість і силу його дії, сприяти звільненню організму від тих кількостей лікарської речовини, які перевищують оптимальні і тим самим загрожують організму інтоксикацією.

Для запобігання небезпекам, які тягне за собою генетично детермінована нестача глукuronілтрансферази, робляться спроби стимулювати індукцію ензимів за допомогою ліків — ензимних індукторів, використовуючи в даному випадку барбітурати. Вони, очевидно, можуть виявляти цінний лікувальний ефект і при гіперблірубінемії у

Таблиця 3

Метаболічна взаємодія лікарських препаратів, що призводить до зменшення ефекту

Препарати, стимулюючі утворення ферментів метаболізуючих лікарських речовин	Препарати, метаболізм яких прискорений	Літературні посилання
Барбітурати	Мепробамат Антикоагулянти (похідні кумарину)	76 16, 81, 102, 97, 109, 117, 129
	Гідрокортизон Дигітоксин Гризофульвін Дифенін Тестостерон Хінін Антілірин	42, 124 84 43 51 124 104 125
Хлоралгідрат	Дікумарин	52
Етанол	Пентобарбітал Бутамід Амітроптилін	114 86 58
Бутадіон	Андрогенні гормони Амідолірин Гідрокортизон Андрогенні анаболізатори	16 45 90 16
Дифенін	Гідрокортизон Мепробамат	135 76
Хлорпромазин Уретан	Мепробамат	76
Ізоніазид Барбітурати	Рафампін	66
Ноксирон Мепробамат Гризофульвін	Непрямі коагулянти	16, 113, 122
Амідолірин Анальгін Бутадіон	Стероїдні гормони Антикоагулянти	16
Глюкокортикоїди Піридоксин Нікотинова кислота Аскорбінова кислота	Ізоніазид	21, 24
Тіамін Нікотинова кислота	Фтивазид Пара-аміносаліцилова кислота	8

новонароджених і недоношених. Індукція мікросомальних ензимів печинки може мати терапевтичне значення і при захворюваннях, що характеризуються надмірно підвищеним виробітком стероїдних гормонів. У результаті дослідів над тваринами тепер відомо більш як 200 речовин, діючих як ензимні індуктори. Наприклад:

Препарати, що діють на ЦНС	Гіпоглікемічні	Стероїдні гормони
Бароітурати	Бутамід	Тестостерон
Ноксирон	Карбутамід	19-нортестостерон
Хлоралгідрат	Хлопропамід	Метилтестостерон
Карбромал		Кортизон
Уретан	Антигістамінні	Преднізолон
Метілфенілетилгідантоїн		
Дифенін	Хлорциклізин	Анальгетики
Мепробамат	Дифенгідромін	
Хлорпромазин	Орфенадрин	
Хлордіазепоксид		Бутадіон
		Амідолірин

Оскільки екстраполювання результатів експериментів на тваринах відносно до людини не завжди можливе, наведені дані слід використовувати обережно при комбінованому призначенні ліків у клініці.

Інша група препаратів, навпаки, діє як репресори на мікросомні ензими, що викликають метаболізм ліків, пригнічуючи таким чином інактивацію інших ліків і тим самим потенціюючи і пролонгуючи їх дію. Хінідин, алопуринол, нортріптилін потенціюють дію антикоагулянтів внаслідок пригнічення їх метаболізму. У свою чергу антикоагулянти пригнічують метаболізм бутаміду, хлорпропаміду і дифеніну, зумовлюючи появу відповідно гіпоглікемічної коми і симптомів токсичного ураження мозочка.

Похідні бензодіазепінів аналогічно поводять себе відносно барбітуратів, амітриптиліну, антипірину, варфарину, що, в свою чергу, су-

Таблиця 4

**Метаболічна взаємодія лікарських препаратів,  
що приводить до збільшення або потенціювання ефекту**

Препарати, що викликають зменшення утворення ферментів, метаболізуючі лікарські речовини	Препарати, метаболізм яких сповільнений	Літературні посилання
Дикумарин	Дифенін	73
Тетурам		103
Ізоніазид		66
Пара-аміносаліцилова кислота		91
Варфарин		111
Похідні бензодіазепаму		76
Меридил		65
Левоміцептин		
Ацетилсаліцилова кислота	Бутамід	46
Дикумарин		73, 89, 123
Бугадіон		60
Анальгін		123
Гідрокортизон	Нортріптилін	38
Тестостерон		
Інгібітори МАО	Фенілін	108
	Трициклічні антидепресанти	16
	Анестетики	85, 120
	Наркотичні анальгетики	110
Натрію хлорид	Ізоніазид	48
Тиреоїдин		47
Інгібітори МАО	Барбітурати	127
Меридил		3, 65
Левоміцептин		
Похідні бензодіазепінів		
Тетурам	Антикоагулянти (похідні кумарину)	3, 76
Меридил		112
Похідні бензодіазепінів		65
Левоміцептин		76
Метилфенідат		122
Хлорацизин	Фенамін	122
Дезіпрамін		2
Імізин		
Хлорацизин	Гексабарбітал	1
Спазмолітін		5
Преднізолон	Циклофосфамід	77
Дифенін	Антипірин	125
Похідні бензодіазепінів	Амітриптилін	76
	Антипірин	
Натрію хлорид	Пара-аміносаліцилова кислота	30

проводжується пригніченням і зупинкою дихання, зниженням кров'яного тиску, тремором. З цієї причини призначення ізоніазиду приводить до різкого збільшення концентрації дифеніну в крові хворих (з 5—15 мкг/мл до 60 мкг/мл) і, як наслідок,— до тяжких інтоксикацій і летального кінця (66).

Властивість гальмувати руйнування катехоламінів, тираміну, серотоніну та інших засобів мають інгібіториmonoамінооксиди (МАО). Тому при одночасному їх застосуванні з трициклічними антидепресантами та рядом інших речовин, що містять аміни, у хворих виникають різкі ускладнення (39, 128).

Пригнічення виробітку ферментів, що руйнують лікарські засоби, спричиняють речовини, що пригнічують синтез ДНК і РНК, наприклад, антибіотики, актиноміцин Д (16).

Коли дві або більше лікарських речовин метаболізуються одним і тим же механізмом, то і при одночасному введенні кожна з них інактивуватиметься в меншій мірі, ніж при роздільному призначенні. Це має місце, наприклад, у випадку одночасного застосування пара-аміносаліцилової кислоти та ізоніазиду, які конкурують між собою в використанні ацетилкофермента (13, 28). Приклади такого типу взаємодії ліків наведені в таблиці 4.

Деякі препарати виявляють «двофазний» ефект на активність мікросомальних ензимів, тобто вони можуть діяти як ензимні індуктори або ензимні інгібітори відповідно з їх призначеннем. Наприклад, одноразове введення етоксихіну щурам у дозі 500 мкг/кг майже в 30 разів збільшувало тривалість сну, викликаного гексобарбіталом. При тривалому введенні (14 днів) інтенсивність сну щурів, навпаки, знижувалась майже у два рази порівняно з контрольними тваринами (105). Очевидно, що важливу властивість багатьох ліків регулювати біосинтез ензимів, метаболізуючих ліки, слід брати до уваги при будь-якій тривалій і при кожній комбінованій терапії.

### Взаємовплив препаратів на їх проникність і розподілення в тканині організму

Розподілення лікарських речовин в організмі істотно змінюється при їх поєданні або на фоні дії інших препаратів. Ряд досліджень переконливо показали, що речовини, які збуджують центральну нервову систему, мають здатність підвищувати проникність бар'єрних систем організму, тканин і клітин і, отже, можуть впливати на фармакокінетику лікарських речовин (27). Таку дію, зокрема, має кофеїн, який при комбінованому застосуванні з барбіталом натрію і тіопенталом натрію підсилював проникність тканин і гістогематичних бар'єрів, підсилюючи процеси дифузії барбітуратів і сприяючи їх концентрації в організмі. Аналогічна картина спостерігалась і при комбінованому призначенні лідази з зазначеними снотворними препаратами (27).

Іони кальцію знижують проникність клітинних мембрани, а також і розмір мембраних пор. У зв'язку з цією роллю кальцію можна чекати, що речовини, які зв'язуються хелатно з ним, і речовини, які впливають на метаболізм кальцію, наприклад, паратиреоїдний гормон, вітамін Д, підвищать проникність мембрани, а звідси — й ефекти ряду ліків. Бутадіон сприяє проникненню ізоніазиду і підвищує концентрацію активного туберкулостатика і в крові, і в тканинах, і в плевральному ексудаті на відміну від гідрокортизону, який виявляє зворотну дію (6). Нікотинова кислота, ліридоксин підвищують проникнення фтивазиду і пара-аміносаліцилової кислоти за рахунок підсилення проникності мембрани організму. Під впливом нікотинової кислоти проходить проникнення пара-аміносаліцилової кислоти в тканину мозку, де в звичайних умовах вона не визначається (8). Бутадіон і антра-

діон підвищують проникнення стрептоциду і пара-аміносаліцилової кислоти з крові в плевральний ексудат і сприяє їх нагромадженню в ексудаті (10). Кортізон, знижуючи проникність гемато-енцефалічного бар'єра, зменшує перехід вільного сульфаніlamіду з крові в спинномозкову рідину (20). Інсулін підвищує проникність гістогематичних бар'єрів і збільшує концентрацію ізоніазиду в організмі (29).

Більшість лікарських речовин та їх метаболітів виділяються з сечею. Препарати, що мають характер слабких кислот, при кислій реакції сечі легше абсорбується в кров'яні русло; лужні медикаменти — навпаки. Внаслідок реабсорбції подовжується час їх циркуляції і терапевтичний рівень концентрації в організмі зберігається більш тривалий час. На цьому принципі ґрунтуються підсилення лікувального ефекту речовин з групи слабких кислот при підкисленні сечі великими дозами вітаміну С або хлоргідратами амінокислот.

Особливо велике значення має pH сечі при лікуванні сечових шляхів антибіотиками. При кислій реакції сечі підсилюється активність антибіотиків, що мають кислий характер (новобіоцин, ампіцилін та ін.). Навпаки, ефективність антибіотиків, що мають лужний характер, — більша, коли сеча одночасно підлужується завдяки застосуванню, наприклад, натрію гідрокарбонату або натрію цитрату. Цим шляхом можна зменшити дозування канаміцину або гентаміцину.

Лужний діурез використовується для прискорення виведення слабкокислих ліків, таких, як фенобарбітал, саліцилатів після передозування (37, 132). Хлорид амонію й аскорбінова кислота, підкислюючи сечу, збільшують екскрецію ефедрину, фенаміну, хінідину, підсилюють блокуючу дію тубокуарину (37, 54, 67). Змінюючи реакцію сечі, можна в 10—15 разів впливати на швидкість введення ліків (4).

Епітелій каналців нирок має ряд активних систем транспортування, зв'язаних з активною реабсорбцією і секрецією ліків, які конкурують одне з одним для використання окремої системи транспортування. Деякі препарати можуть блокувати транспортну систему, запобігаючи екскреції інших речовин, наприклад, секретування пеніциліну у просвітах ниркових каналців здійснюється шляхом активного транспорту. Оскільки пеніцилін є слабкою кислотою, то інші слабкі кислоти можуть конкурувати за використання цієї транспортної системи. Виявлено, що синтетично слабка кислота пробенезид ефективно конкурує з пеніциліном. Як наслідок при одночасному їх застосуванні екскреція пеніциліну знижується, і таким чином у відомій мірі відпа-

Таблиця 5  
Взаємодія лікарських речовин у процесі екскреції у нирках

Препарати, що пригнічують екскрецію у нирках	Препарати, екскреція яких сповільнена	Літературні посилання
Пробенецид	Пеніцилін Індометацин Хлортіазид	56, 69, 119, 126 119 119
Етамід	Пеніцилін Ізоніазид	11, 23 7
Лонгацид	Пеніцилін	12
Саліцилати	Бутадіон Пробенецид Сульфінтиразон	106 53 131
Дикумарин Бутадіон Аксифенбутазон Преднізолон Бутадіон Тіамін Нікотинова кислота	Хлорпропамід Ацетогексамід Пеніцилін Фуразолідон Фтивазид Пара-аміносаліцилова кислота	88 62 93 19 8

дає необхідність частого введення антибіотиків. У результаті пригнічення канальцевої секреції ізоніазиду під дією етаміду концентрація активного препарату в крові збільшувалася вдвое (7) (див. табл. 5).

Підвищення екскреції лікарських речовин може наставати в результаті розширення ниркових судин і прискорення кровотоку під впливом деяких препаратів, що має місце, наприклад, при одночасному застосуванні фтивазиду, пара-аміносаліцилової кислоти, сульфаніламідних препаратів з нікотиновою кислотою (8).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Авакумов В. М., Батулин Ю. М., Фармакол. и токсикол., 1969, 32, 387.—2. Авакумов В. М., Батулин Ю. М., там же, 1969, 32, 548.—3. Арнаудов Г., Лекарственная терапия, София, «Медицина и физкультура», 1975.—4. Виноградов В. М., Мухин Е. А., Фролов С. Ф., Фармакология с рецептурой. М., «Медицина», 1974, 52.—5. Вихляев Ю. И., Авакумов В. М., Фармакол. и токсикол., 1967, 30, 283.—6. Гросман Ю. С., Ортенберг Э. А., там же, 1971, 34, 341.—7. Дудчик Г. Х., Бильк М. К., Пробл., туб. 1975, № 5, 57.—8. Зимовщиков В. И., Автореф. диссертации на соискание ученой степени канд. мед. наук, Рязань, 1967.—9. Илюхин В. И., Автореф. диссертации на соискание ученой степени канд. мед. наук, Рязань, 1967.—10. Капитоненко Т. А., Автореф. диссертации на соискание ученой степени канд. мед. наук, Пермь, 1968.—11. Климонов А. Н., Труды ВМОЛА им. С. М. Кирова, 83, Л., 1958, 63.—12. Климонов А. Н., Захаренко С. В., там же, 36.—13. Козумецина Т. И., Автореф. диссертации на соискание ученой степени доктора мед. наук., М., 1969.—14. Козумецина Т. И., Коротаев Г. А., Пробл. туб., 1975, № 5, стр. 70.—15. Кудрин А. Н., Фармация, 1975, 24, 51.—16. Кудрин А. Н., Беленький Е. Е., Князев Е. Н., Смирнова Л. М., Краткий справочник по фармакотерапии, «Медицина», УзССР, 1976, 22.—17. Кудрин А. Н., Давыдова О. Н., Клин. мед., 1975, 53, 13.—18. Лекарственная болезнь, София, «Медицина и физкультура», 1973, 43.—19. Мартынов С. В., Роенко Н. Ф., Фармакол. и токсикол., 1975, 38, 707.—20. Медник Г. Л., Автореф. диссертации на соискание ученой степени доктора мед. наук, Пермь, 1965.—21. Романюк С. Л., Автореф. диссертации на соискание ученой степени канд. мед. наук, М., 1963.—22. Рункевич М. Н., Автореф. диссертации на соискание ученой степени канд. мед. наук, М., 1965.—23. Снегирев Е. А., Труды ВМОЛА им. С. М. Кирова, 83, Л., 1958, 43.—24. Столыгво Н. С., Труды VII Всесоюзн. съезда фтизиатров, М., 1966, 330.—25. Столыгво Н. С., Теммере В. А., Труды Центр. НИИ туберкулеза СССР, М., 1970, 18, 23.—26. Теммере В. А., Автореф. диссертации на соискание ученой степени доктора мед. наук, Рига, 1968.—27. Турбаева Э. П., Автореф. диссертации на соискание ученой степени канд. мед. наук, Рязань, 1967.—28. Теммере В. А., В кн.: Биохимические и морфологические обоснования диагностики и терапии, Рига, 1966, 5.—29. Теммере В. А., Пробл., туб., 1967, 11, 83.—30. Теммере В. А., В кн.: Патогенез и терапия туберкулеза, Рига, 1974, 114.—31. Чекман И. С., Загородня И. С., Фармацевтический журнал, 1976, № 1, 9.—32. Эменсон Ф. Л., Труды VII Всесоюзн. съезда фтизиатров, М., 1966, 354.
33. Ackermann E., Dtsch. gesundh.-Wes., 1973, 28.—34. Aggeler P. M., O'Reilly R. A., Leond L., Kowitz P. E., New Engl. J. Med., 1967, 276, 496.—35. Anton A. H., Clin. Pharmacol. Therap., 1968, 9, 561.—36. Anton A. H., J. Pharmacol. Exp. Therap., 1960, 129, 282.—37. Ariens E. J., Simonis A. M., Pharmacologyn, 1963, 141, 309.—38. Bahg C., Sjogquist F., Orrenius S., Europ. J., Pharmac., 1970, 9, 106.—39. Bahg W. A., Adir J., Karrettson L., Clin. Pharmacol. ther., 1971, 12, 779.—40. Brodie B. B., Sites. Proc. Roy. Soc. Med., 1965, 58, 943.—41. Burns J. J., Rose R. K., Chenkin T. et al., J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1953, 109, 346.—42. Burstein S., Kleiber E. L., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1965, 25, 293.—43. Busfield D., Child K. J., Atkinson R. M., Tomich E. G., Lancet, 1963, 2, 1042.—44. Chaplin M. D., Roszkowski A. P., Richards R. K., Proc. Soc., Exp. Biol. and Med., 1973, 143, 667.—45. Chen W., Vrindthen P. A., Dayton P. G., Burns J. J., Lile Sciences, 1962, 2, 35.—46. Cherner R., Groppe C. W., Rupp J. J., J. Am. Mrd. Assoc., 1963, 185, 885.—47. Christeuseu L. K., Hansen J. M., Kristensen M., Lancet, 1963, 2, 1298.—48. Consolo S. J., J. Pharm. Pharmacol., 1968, 20, 574.—49. Connell A. H., Pharmacol. Rev., 1967, 19, 37.—50. Consolo S., Morse P. L., Laccala M., Garattini S., Europ. J. Pharmacol., 1970, 10, 239.—51. Cucinelli S. A., Connell A. H., Sansur M., Burus, Clin., Pharmacol., Therap., 1965, 6, 420.—52. Cucinelli S. A., Odessky L., Weiss M., Dayton P. G., J. Am. Med. Assoc., 1966, 197, 366.—53. Cutman A. B., Yu T. K., Trans. Assoc. Am. Physicians, 1971, 64, 279.—54. Davis J. M., Kopin I. J., Lemberg L. et al., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1971, 179, 439.—55. Decker W. J., Shpall R. A., Corby D. G., Combs H. F., Payne C. F., Clin., Pharmacol. Therap., 1969, 10, 710.—56. Dibing N., Frisk R., Nord. Med., 1965, 55, 151.—57. Dixon R. L., Henderson E. S., Rall D. P., Federation proc., 1965, 24,

- 454.—58. Drug actions interactions and reactions, Drug Intel. and Clin. Pharm., 1975, 9, 527.—59. Drug interactions J. Irish. Med. Assoc., 1974, 67, 11, 299—305.—60. Du-bach U. C., Buckert T., Raaijlaub J., Schweiz. Med. Wochschr., 1966, 96, 1483.—61. Eger E. I., Brit. J. Anaesth., 1964, 36, 155.—62. Field J. B., Ohata M., Boyle C., Remer A., New Engl. J. Med., 1967, 277, 889.—63. Fort W., Arzneimittel-Forsch., 1976, 26, 108.—64. Gallo D. J., Bailey K. R., Schieffner A. L., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1965, 120, 60.—65. Garretson L. K., Perel J. M., Dayton P. G., J. Am. Med. Assoc., 1969, 207, 2053.—66. Geering J. M., Ruch W., Dettli L., Interaction Schweiz. Med. Wochenschr., 1974, 104, 1224.—67. Gerhardt R. E., Krouss R. F., Thyrum P. T. et al., Ann. intern. Med., 1969, 71, 927.—68. Ghronemini M. M., Canad. Anaesth. Soc. J., 1971, 18, 353.—69. Gibaldi M. et al., Int. Z. Klein. Pharmacol., 1970, 3, 188.—70. Glasson B., Actual. Pharmacol., 1970, 23, 109.—71. Goldstein A., Pharmacol. Rev., 1959, 1, 102.—72. Goss J. E., Dickhaus D. W., New Engl. J. Med., 1965, 273, 1094.—73. Hansen A. N., Pharmacol. Rev., 1967, 19, 37.—74. Hart S. L., Mccoll L., J. Pharm. Pharmacol., 1967, 19, 70.—75. Hartshorn E. A., Drug Intel. and Clin. Pharm., 1972, 6, 6.—76. Hartshorn E. A., Drug Intel., 1975, 9, 26.—77. Haykawa T., Kanai N., Yamada R. et al., Biochem. Pharmacol., 1969, 18, 129.—78. Hearse D. J., Weber W. W., Biochem. J., 1973, 132, 519.—79. Hultmark D., Borg K. O., Elofsson R., Palmer L., Album. Acta pharm. Succ., 1975, 12, 259.—80. Hurwitz A., Scholzman D., Am. Rev. Dis., 1974, 109.—81. Hurwitz A., Sheehan M. B., J. Pharmacol. exp. Ther., 1971, 179, 124.—82. Hussar D. A., Indian J. Pharm., 1974, 36, 17, 70.—83. Imamura Yorishige, Shigemori Keiko, Ichibagase Hisashi, Chem. and Pharm. Bull., 1975, 23, 1377.—84. Jelliffe R. W., Blankenhorn D. H., Clin. Res., 1966, 14, 160.—85. Jencins L. G., Graves H. B., Canad. Anaesth. Soc. J., 1975, 18, 115.—86. Kater R. M. H., Tobin F., Iber F. L., J. Am. Med. Assoc., 1969, 207, 363.—87. Kitazama S., Ito H., Sezaki H., Chem. pharm. Bull., 1975, 23, 1856—1865.—88. Kristensen M., Hansen I. M., Acta Med. Scand., 1968, 183, 83.—89. Kristensen M., Hansen I. M., Diabetes, 1967, 16, 211.—90. Kuntzman R., Jacobson M., Connry A. N., Pharmacologist, 1966, 8, 195.—91. Kutt H., Winters W., McDowell F. H., Neurology, 1966, 16, 594.—92. Labram C., Concours med., 1969, 91, 4729.—93. Legler F., Brachatz H., Med. Welt, 1968, 19, 1253.—94. Levy G., Acta Pharmacol. et Toxicol., 1971, 29, suppl 3, 57.—95. Longshaw R., Drug. Intell. Clin. Pharm., 1973, 7, 263.—96. Longstrth G. F., Newcomer A. D., Clin. Proc., 1975, 50, 284.—97. Mac Donald M. G., Robinson D. S., Sylvester D., Jaffe J. J., Clin. Pharmacol. Therap., 1969, 10, 80.—98. Maickel R. P., Mitler F. P., Brodie B. B., Pharmacologist, 1965, 7, 182.—99. Martin E. W., Texas Med., 1973, 61, 39.—100. Mattila M., Nieminen E., Vapaatalo H., Brander E., Arzneimittel-Forsch., 1972, 22, 1769.—101. O'Reilly R. A., Am. intern. Med., 1974, 81, 337.—102. O'Reilly R. A., Aggeler P. M., Clin. Res., 1969, 17, 153.—103. Olesen O. V., Acta Pharmacol. Toxicol., 1966, 24, 317.—104. Padgham Cheryl, Richens A., Brit. J. Clin. Pharm., 1974, 1, 352.—105. Parke D., Rahim A., Walker R., Biochem. Pharmacol., 1974, 23, 3385.—106. Pascale L. R., Dubin A., Hoffman W. S., J. Am. Med. Assoc., 1952, 149, 1188.—107. Prescott L. F., Drug Interactions. New. York. e. a., 1974, 11.—108. Reber K., Studer A., Thromb. Diath. Haemorrh., 1965, 14, 83.—109. Robinson D. S., Mac Donald M. G., J. Pharmacol. Exp. Therap., 1966, 153, 250.—110. Rogers K. J., Thornton J. A., Brit. J. Pharmacol., 1969, 36, 470.—111. Rotermich N. O., Lancet, 1966, 640.—112. Rothstein E., J. Am. Med. Assoc., 1968, 206, 1574.—113. Rowe W. S., Med. J. Aust., 1975, 1, 449.—114. Rubin E., Lieber C. S., Science, 1968, 162, 690.—115. Schnell K. C., Miya T. S., Biochem. Pharmacol., 1970, 19, 303.—116. Schwarzenfeld I. V., Pharmazii, 1974, 29, 497.—117. Sigell L. T., Flessa H. G., JAMA, 1970, 214, 2035.—118. Sjögqvist F., Trinagle, 1975, 14, 143.—119. Skeith M. D., Simkin P. A., Healey L. A., Clin. Pharmacol. Therap., 1968, 9, 89.—120. Smith R. B., Arch. Otolaryng., 1973, 98, 139.—121. Solomon H. M., Clinical disorders of drug interaction, 1969, 328.—122. Solomon H. M., Barakat M. J., Ashley C. J., JAMA, 1971, 216, 1997.—123. Solomon H. M., Schrogie J. J., Metabolism, 1967, 16, 1029.—124. Sonthren A. L., Gordon G. G., Tochimoto S. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1969, 29, 251.—125. Sotanemi E. A., Pharmacology, 1973, 10, 306.—126. Stevenson F., Harrison K., Brit. med. J., 1960, 2, 1596.—127. Stockley I. H., Pharmac. J., 1969, 203, 147.—128. Stockley I. H., Pharmac. J., 1973, 211, 5727, 95.—129. Udall J. A., Clin. Res., 1969, 17, 104.—130. Yorishige Imamura, Hisashi Ichibagase, Chem. and Pharm. Bull., 1973, 21, 668.—131. Yu T. F., Dayton P. G., Gutman A. B., J. Clin. Invest., 1963, 42, 1330.—132. Waddell W. J., Butler T. G., J. Clin. Invest., 1957, 36, 1217.—133. Wagner J. J., J. Pharm. Sci., 1961, 50, 359.—134. Wagner J. G., Can. J. Pharm. Sci., 1966, 1, 55.—135. Werk E. E., Mac Gill J., Sholiton L. J., J. Clin. Invest., 1964, 43, 1824.—136. Zakrzewski Z., Zawadowska I., Farm. pol., 1974, 30, 905.—137. Zawadowska I., Zakrzewski Z., Farm. Pol., 1976, 32, 713.

## КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ПРЕПАРАТІВ КОНВАЛІЇ

I. С. ЧЕКМАН, Н. О. ГОРЧАКОВА, А. М. ДОМБРОВСЬКА

Київський медичний інститут

Розвиток сучасної кардіології передбачає більш раціональне, ефективне застосування серцевих глікозидів (25, 33, 72, 93, 114, 116). Але питання про клінічний вибір того або іншого препарату, призначення активних доз для регулювання знижених ресурсів міокарду та врахування корисних сторін дії медикаменту лишається дискусійним.

До знайомих з давніх часів рослин, що містять серцеві глікозиди, належить конвалія (*Convallaria majalis*). Пріоритет впровадження конвалії в наукову медицину зв'язаний з працями вітчизняних вчених: Ф. І. Іноземцева, С. П. Боткіна, І. П. Богоявленського та інших.

У другій половині XIX століття з конвалії було одержано два глікозиди: конвалямарин та конвалятоксин; останній мав форму, ідентичну строфантидину. Поряд з іншими глікозидами конвалятоксин був виділений з конвалії далекосхідної М. А. Ангарською і співробітниками (6). На інших глікозидах конвалії у зв'язку з їх меншим клінічним значенням ми зупиняємося не будемо.

Усі частини конвалії мають глікозиди, але їх кількість у процесі росту рослини змінюється. В листі конвалії їх міститься 0,2—0,3%, в квітках — до 0,4% діючої речовини (1).

Крім чистих глікозидів, з конвалії в Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті одержано препарат корглікон, який являє собою суміш глікозидів, очищено від баластних речовин і сапонінів.

Основну увагу в цій статті приділено висвітленню даних про фармакодинамічну активність та застосування в клінічній практиці двох препаратів конвалії — конвалятоксину і корглікону.

За швидкістю ефекту та обмеженими кумулятивними властивостями конвалятоксин відноситься до другої (77) або третьої (8) групи серцевих глікозидів. В експериментах на кішках «критична швидкість інфузії» (рівень дезінтоксикації отрути) конвалятоксину виявляється менше ніж 0,009 мг/кг в годину (74).

Стандартизації конвалятоксину, виділеного з різних видів конвалії, на різноманітних тваринах присвячено ряд робіт (5, 55, 104, 121).

Всмоктується конвалятоксин з кишечника швидко, ентеральний коефіцієнт дорівнює 12 (4). Оскільки глікозиди конвалії нестійкі і по-дразнюють слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, викликаючи диспептичні розлади, пероральне введення їх менш доцільне. Значно швидше дія конвалятоксину виявляється при внутрішньовенному введенні (5—10 хв.), тому препарат застосовують для внутрішньовенного вживання у вигляді 0,03% розчину на глукозі.

Біотрансформація конвалятоксину зв'язана з утворенням конвалятоксолу, який разом з конвалятоксином підлягає екскреції з жовчю та сечею. Проте в кишечнику препарат може зазнавати дальших змін (9).

Основною дією конвалятоксину, як і інших серцевих глікозидів, вважається їх позитивний інотропний ефект на серцевий м'яз. Конвалятоксин впливає як на ін tactний міокард, так і в умовах патології. Дослідженням П. П. Провоторової (94) доведено, що конвалятоксин в дозі 0,2 КОД/кг викликає в ін tactних собак збільшення пульсових хвилі, сповільнення ритму, підвищення зубця R на 1—1,5 мм і подовження інтервалів RQ, QT, R—R. Встановлено також, що конвалятоксин, ідентифікований з конвалії далекосхідної (6), виявляє стимулюючий вплив на серцеву діяльність кролів.

При одноразовому і повторному введеннях щуром в умовно-терапевтичній дозі (43, 45, 47, 87) конвалятоксин приводить до зниження β-ліпопротеїдів та НЕЖК, що пояснюється зростанням ліполітичної активності міокарду. При цьому також стимулюється інтенсивність обміну фосфорних сполук за рахунок підвищення вмісту неорганічного фосфору внаслідок змін кислоторозчинної фракції, до якої відносять аденоїлову кислоту та її похідні.

С. Б. Французова (110) відмітила збільшення концентрації АТФ на фоні зниження кількості АМФ і появи продуктів дезамінування, що зумовлено незначним пригніченням інтенсивності дихання і фосфорилювання (47). Кількість катехоламінів у міокарді при застосуванні конвалятоксину також зменшується внаслідок звільнення моноамінів з лабільного депо (111).

Завдяки взаємозв'язку між рівнем катехоламінів, електролітів та функції «розчинної системи розслаблення міокарду» спостерігається зниження внутрішньоклітинного вмісту калію і концентрації натрію всередині клітин, а також гальмування трансцепелюлярного транспорту натрію (106). Порівняно з іншими глікозидами конвалятоксин в токсичних дозах викликає менш значні гемодинамічні, інфільтративно-проліферативні і дистрофічні явища (22). Ці зміни зв'язані з підвищеним кількості РНК в міокарді (41) або зі зниженням цього показника в серці і печінці на фоні 15-денної застосування препарату (21). В меншій мірі порівняно із строфантином конвалятоксин впливає на ліпідний метаболізм міокарду (87). Відбувається зниження рівня макроергічних фосфорних сполук, нікотинамідних коферментів, порушення градієнтів калію, натрію (43, 46, 111).

Більша ефективність препаратів конвалії перед строфантиноподібних глікозидів при серцевій патології підтверджується багатьма експериментальними спостереженнями (75, 85, 91).

На фоні серцево-судинної недостатності в експериментах на щурах конвалятоксин нормалізує порушені при патології показники вуглеводно-фосфорного обміну (рівень АТФ, відношення Р/О), вміст нікотинамідних коферментів, кількість РНК, функціонально-активних SH-груп, катехоламінів, показників ліпідного метаболізму (рівень β-ліпопротеїдів, фосфоліпідів, холестерину, загальних ліпідів, НЕЖК, ліполітичну активність) і електролітного балансу міокарду (40, 43, 45, 111, 115).

У печінці конвалятоксин також впливає на кількість  $K^+$  та  $Na^+$ . В нирці значно знижується загальна єкстрацелюлярна концентрація натрію, що в свою чергу відбувається на зменшенні його реабсорбції в широких канальцях і на діуретичній дії.

При порушенні коронарного кровообігу конвалятоксин нормалізує рівень РНК, АТФ, глікогену, неорганічного фосфору (НФ) та активність ферментів: цитохром-С-оксидази, сукцинатдегідрогенази (2). В гострому періоді міокардиту препарат підвищує нагромадження в міокарді глікогену (66) на фоні зниження кількості молочної кислоти, але концентрація АТФ, креатинфосфату (КФ), НФ залишається без істотних змін порівняно з нормою (65). Одним з доказів судинної дії є звуження судин ізольованих органів (вуха, серця, нирки) (76). Незначне підвищення кров'яного тиску в експериментах на собаках і кішках під впливом препарату описано П. П. Провоторовою (91) та Н. Г. Поляковим (85). Я. У. Зайдлер (51) продемонстрував відсутність впливу конвалятоксину на зсідання цільної крові при внутрішньовенозному введенні медикамента кролям. Встановлено також, що серцеві глікозиди конвалії (17) в порівнянні з малих дозах викликають зміни вищої нервової діяльності. Посилення процесів внутрішнього гальмування під впливом конвалятоксину підтверджують експериментальні досліди Д. І. Сапегіна (96—98), що залежить від змін ряду біохімічних

показників (рівня оксигемоглобіну, зв'язування кисню і т. д.). В концентрації 1 : 15 — 1 : 400 конвалятоксин пригнічує сумаційну здатність нервової системи (18), що узгоджується з вищезгаданими даними. Конвалятоксин проявляє холіноміметичний ефект (19), активно впливає на метаболізм катехоламінів (57, 117), стимулює перистальтику кишечника (76).

Діуретичній дії конвалятоксину присвячені праці радянських та закордонних авторів (23, 80—83, 105, 125), які доводять зміни в утворенні та утилізації, енергії в клітинах проксимальних канальців, вплив на процеси реабсорбції, незалежність діуретичної дії серцевих глікозидів від їх інотропного ефекту та ряд інших положень.

Терапевти підтверджують високу ефективність конвалятоксину в кардіологічній клініці. Одержані експериментальні дані дають можливість застосовувати серцеві глікозиди, в тому числі конвалятоксин, для лікування серцево-судинних захворювань. При цьому підкреслюється відсутність різниці між дією конвалятоксину та строфантину, що дає можливість з успіхом застосовувати останній для лікування хворих з порушенням кровообігу (клапаний дефект серця, кардіосклероз, гіпертонічна хвороба) (112).

А. Г. Кравченко (64) вказує, що конвалятоксин є ефективним засобом при серцево-судинній недостатності II-А та II-Б ступеня. При цьому він не впливає на міокард хворих з порушеннями кровообігу III ступеня. При лікуванні міокардиту цим глікозидом одержано нестійкі наслідки (12).

Ц. А. Левіна та С. А. Грузіна (68) підкреслюють більш активну діастолічну дію конвалятоксину порівняно з іншими глікозидами. Позитивні результати при призначенні конвалятоксину в кардіологічній клініці описані Б. Є. Вотчалом (31, 32). Методика лікування хворих з хронічною недостатністю конвалятоксином наведена І. П. Бондаренко (24). Згідно з дослідженнями С. Г. Салімова і співавторів (94) конвалятоксин більш виражено, ніж строфантин, впливає на такі симптоми недостатності кровообігу, як частота пульсу та дихання, й одночасно проявляє седативну та діуретичну дію.

А. М. Дадашьян (44) пропонує дворазове на добу введення конвалятоксину хворим у дозі 0,25—0,5 мл, вказуючи на ефективність препарату також при недостатності III ступеня.

Одержані дані підтверджують позитивний вплив конвалятоксину на різні порушення ритму серця. Раціональна комбінація препарату конвалії з глікозидами наперстянки дає плідні результати для подолання серцевої недостатності (12).

Побічні дії препарату проявляються найчастіше у вигляді болю, тиску в області серця, задишки, змін ЕКГ (50).

Перевага корглікону порівняно з конваленом та конвазидом полягає в тому, що він готується не з квітів, а з листя — сировини, не обмеженої часом цвітіння (119).

Випускається препарат в ампулах по 1 мл 0,06% розчину, в якому міститься 11—16 ЖОД, відповідно 1,8—2,2 КОД або 1,14—1,37 ГОД.

Результати вивчення фармакологічних властивостей корглікону (35, 36) свідчать про те, що за біологічною активністю останній сильніший, ніж інші неогаленові препарати конвалії (конвален, конвазид), а також дигітоксин, але слабіший, ніж конвалятоксин, конвалозид і К-стстрофантин. Активність 1 г корглікону відповідає 3,195 КОД і 222 000 ЖОД. За літературними даними корглікон за токсичністю рівнозначний строфантину, але слабіший, ніж конвалятоксин, фолінерин, дигітоксин. Деякі дослідники вважають його менш токсичним, ніж строфантин (62, 63, 70, 99, 101, 119).

Корглікон відноситься до слабко кумулюючих препаратів (15, 24, 33, 36, 76, 92, 102, 113). Але не можна сказати, що він зовсім не ку-

муює (89). Кумулятивні властивості корглікону сильніші, ніж у периплоцину, трохи слабіші, ніж у К-строфантину і конвалятоксину, і значно менші, ніж у фолінерину і дигітоксину (36).

Препарат має основні властивості серцевих глікозидів і за характером, швидкістю розвитку і тривалістю дії наближається до строфантину (7, 36, 63, 70, 101, 119).

На серце холоднокровних і теплокровних тварин корглікон у невеликих дозах і концентраціях проявляє позитивну інотропну і негативну хроно- і дромотропну дію, що виявляється у сповільненні ритму і атріовентрикулярної провідності та в збільшенні амплітуди серцевих скорочень, зменшенні часу електричної систоли і збільшенні діастолічної паузи (36, 56, 62, 119).

При загальному типі дії серцевих глікозидів корглікон виявляє деякі особливості. Так, у жаб на відміну від строфантину і препаратів наперстянки корглікон на електрокардіограмі не дає такого помітного скорочення інтервалу QT (119). У морських свинок перед сповільненням ритму після введення корглікону буває його прискорення, менш проявляється сповільнення атріовентрикулярної провідності і менш виявлено скорочення часу електричної систоли.

Характер токсичної дії корглікону на серце тварин такий же, як і інших серцевих глікозидів, і проявляється у порушенні атріовентрикулярної провідності, різкому посиленні тонусу серцевого м'яза, прогресивному зменшенні амплітуди серцевих скорочень, тахікардії, аритмії, зупинці серця (36).

Механізм дії корглікону на серцево-судинну систему такий же, як і інших серцевих глікозидів, і зумовлений його впливом на центральну нервову систему, серцевий м'яз і судини (31, 36).

В літературі дуже мало відомостей про вплив корглікону на біохімічні процеси серця. Так, М. А. Ангарська із співавторами (7) відмічають під впливом корглікону прискорення оновлення фосфору у фосфорних сполуках міокарду.

При лікуванні коргліконом хворих з мітральним стенозом Г. Ф. Архіпова і співавтори (11) спостерігали в крові зниження концентрації недоокислених продуктів вуглеводного обміну і підвищення вмісту глікогену в тканинах вушка лівого передсердя, взятих при операції комісуротомії в порівнянні з рівнем його таких же хворих, що не одержували глікозидів.

Результати проведених нами експериментальних досліджень на щурах (40, 41) показали, що при експериментальній недостатності серця корглікон нормалізує вміст нікотинамідних коферментів, АТФ і SH-груп у міокарді. Препарат проявляє прямий звужуючий вплив на судини внутрішніх органів, нормалізує кров'яний тиск (12, 36, 37). Вплив на діурез залежить від дози корглікону. В експерименті в малих дозах препарат збільшує сечовиділення, а у великих — гальмує.

Зсідання крові під впливом корглікону змінюється також в залежності від його дози. При малих дозах протромбіновий і гепаринний час сповільнюється, а при великих — скорочується (51, 52, 108).

Клінічна апробація і вживання корглікону при лікуванні хворих з гострою і хронічною недостатністю кровообігу різних ступенів та етіології показала, що препарат є активним серцевим засобом, який за характером дії, швидкістю розвитку терапевтичного ефекту і кумулятивними властивостями наближається до строфантину.

Корглікон погано всмоктується з шлунково-кишкового тракту, у зв'язку з чим вживається тільки внутрішньовенно (73). Дозування і курс лікування мають бути індивідуальними з врахуванням характеру ураження серцево-судинної системи і недостатності кровообігу. Середня разова доза становить 0,0006 (10 ОД), тобто 1 мл 0,06% розчину. Цю кількість препарату розводять у 10—20 мл 40% розчину глюкози

або ізотонічного розчину хлориду натрію і вводять внутрішньовенно повільно 1—2 рази у день протягом 15—30 днів, а в окремих випадках — 45—60 днів (15, 60, 63, 70, 73, 88, 89, 92, 101, 119).

При одноразовому внутрішньовенному введенні дія корглікону починається через 5—30 хвилин, досягає максимуму через 30 хвилин — 1,5 години, зменшується через 2—4 години і закінчується через 8—15 годин (33, 60, 77, 101, 119).

Стан хворих поліпшується на 3—5 день лікування коргліконом (88). Позитивний ефект спостерігається на протязі усього курсу лікування і ще через три дні після відміни препарату. Дія на серце проявляється у збільшенні скорочувальної здатності і біоелектричної активності міокарду, сповільненні ритму серцевої діяльності і атріовентрикулярної провідності, сповільненні діастоли, збільшенні ударного і хвилинного об'єму крові, серцевого індексу, припиненні аритмій, поліпшенні коронарного кровообігу і нормалізації обмінних процесів у серці (24, 59 — 61, 63, 88, 89, 92, 100, 119).

Нормалізація серцевої діяльності при лікуванні коргліконом супроводжується ліквідацією задишки, застійних явищ у малому і великому колах кровообігу, набряків (14 — 16, 60, 63, 70, 88, 101).

Артеріальний тиск під впливом корглікону особливих змін не зариває (101). Але більшість клініцистів відмічають внаслідок нормалізації гемодинаміки тенденцію до підвищення систолічного, зниження діастолічного і венозного тиску, збільшення наповнення пульсу і зникнення його дефіциту, зменшення маси циркулюючої крові (16, 60, 63, 70, 88, 119).

При недостатності кровообігу корглікон позитивно впливає на дихання (90). При цьому підвищується знижена чутливість дихального центру до вуглекислоти і збільшується вентиляція легенів (48). Нормалізація гемодинаміки сприяє поліпшенню сну і загального самопочуття хворих (63). Ряд авторів (15, 101, 119) звертає увагу на седативний ефект корглікону. Є. А. Попова (89) пов'язує цю дію з нормалізацією гемодинаміки.

Вживання корглікону при недостатності кровообігу супроводжується збільшенням діурезу (59, 60, 70, 89, 101, 119).

За даними В. І. Померанцева (88) діуретичний ефект корглікону надто слабкий і спостерігається, головним чином, при лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу.

Корглікон добре переноситься хворими навіть при тривалому вживанні. Він швидко знешкоджується, мало кумулює, рідко викликає побічні явища (3, 33, 63, 67, 77, 92, 101, 119). У деяких хворих спостерігається привикання до корглікону внаслідок нагромадження в сироватці крові ферментів, інактивуючих цей препарат (101).

Хоч більшість клініцистів розцінюють корглікон як мало токсичний препарат, в літературі зустрічаються дані, що протирічат цій думці. Так, Є. А. Попова (89), Ф. Є. Остапюк (78) та В. І. Померанцев (88) при лікуванні коргліконом спостерігали ознаки інтоксикації. Але корглікон викликає токсичні явища значно рідше, ніж строфантин.

Введення великих доз корглікону може привести до нагромадження його в міокарді, внаслідок чого різко погіршується серцева діяльність. У таких випадках зменшують дозування препарату або відміняють його на 1—2 дні (101).

При клінічному застосуванні корглікону позитивні результати спостерігають у хворих на ревматичні вади та інші хронічні захворювання серця з порушенням кровообігу II-А, II-Б і III ступенів (14, 59, 61, 92, 101, 119). Наявність в організмі активного запального процесу значно знижує терапевтичну ефективність корглікону (10, 15, 67, 79, 88).

Непогані результати дає корглікон при явищах аритмії (13, 14, 88, 101). Завдяки відсутності негативного впливу на коронарні судини серця корглікон можна вживати при лікуванні серцево-судинної недостатності з порушенням коронарного кровообігу. На ефективність використання корглікону при інфаркті міокарду з ознаками недостатності серця вказують Б. С. Белкін (20), С. І. Чазов (123), А. Виноградов із співавторами (124).

Корглікон також корисний при недостатності кровообігу хворим на гіпертонічну хворобу, яких лікували гіпотензивними засобами, що знижують скорочувальну здатність міокарду, наприклад ізобарином (39, 88).

У комплексі з іншими препаратами корглікон застосовується як засіб реанімації при гострих отруєннях лікарськими речовинами (54), чадним газом (80), а також для профілактики і лікування ниркової недостатності в період опікового шоку (49).

Корглікон з успіхом застосовується при недостатності кровообігу, викликаній вадами серця не тільки у дорослих, а й у дітей, (10, 34, 79, 95, 107). Е. М. Вітебський, С. С. Острополець та Н. І. Олімпієва (30) спостерігали позитивні результати при використанні корглікону у вигляді аерозолю при порушенні гемодинаміки у дітей, що хворіли на хронічну неспецифічну пневмонію.

Мала токсичність препарату і нешкідливість його для плодуробить можливим рекомендувати корглікон для ліквідації недостатності кровообігу у вагітних жінок (53).

У зв'язку з сповільнюючою дією на ритм серцевої діяльності корглікон протипоказаний при декомпенсаціях кровообігу, що супроводжується брадикардією і порушенням атріовентрикулярної провідності (63).

Отже, корглікон — це препарат серцевих глікозидів, близький до строфантину. Про переваги кожного з них нема єдиної думки. Одні автори розглядають їх як ідентичні, другі — віддають перевагу корглікону, треті — строфантину. Так, Х. Х. Рахімбаев (92) і Фан Тхі Нью Шонг (109) вважають корглікон за швидкістю і характером дії рівноцінним строфантину. На думку Н. М. Яшиної (120), корглікон за силою дії не поступається перед строфантином, але сильніший як діуретик і менш токсичний.

Про меншу токсичність і більш швидку дію на серце корглікону у порівнянні із строфантином також свідчать дані експериментів Г. А. Бутцевої (26). Все ж при тяжкій серцевій декомпенсації перевагу слід віддавати строфантину і конвалятоксину (88, 94, 103).

Б. Є. Вотчал та М. Є. Слуцький (33) вважають корглікон в три рази менш активним, ніж строфантин. Е. А. Попова (89), К. Ф. Власов із співробітниками (28), Н. Н. Ведрова (27), а також В. Ф. Козловська (61) вважають, що за силою, швидкістю і тривалістю дії на серце корглікон поступається перед строфантином.

Лікуючи хворих з серцевою недостатністю II і III стадій строфантином і коргліконом, А. Виноградов із співробітниками (29), а також Н. М. Мухарлямов та Г. Д. Цібекмахер (73) прийшли до висновку, що корглікон відрізняється від строфантину ширшим діапазоном лікувальних доз, меншою швидкістю інактивації і більшою тривалістю дії після відміни. Хоч на думку більшості клініцистів корглікон слабіший за строфантин, у ряді випадків йому надається перевага. Деякі хворі з декомпенсацією серця, кардіосклерозом, коронарною і нирковою недостатністю або функціональною неповноцінністю печінки переносять корглікон краще, ніж строфантин (31,32). Після лікування наперстянкою корглікон менш небезпечний, ніж строфантин (32). При недостатності кровообігу корглікон можна призначити після строфантину

(71). Позитивним є можливість застосування його разом з наперстянкою (58).

З. Мейкснер та С. Доблер (122) в експерименті і клініці показали, що комбінування глікозидів наперстянки і конвалії потенціюють ефект один одного, що дозволяє зменшити дозу кожного з них і уникнути побічних явищ.

Таким чином, завдяки розвитку хіміко-фармацевтичної промисловості СРСР в лікувальну практику впроваджено два активних вітчизняних препарати — корглікон та конвалятоxin, що в деякій мірі замінюють імпортний строфантин.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Абубакиров Н. К., Химия природных соединений, 1971, № 5, 553.—2.
- Азизова С. С., Фармакол. и токсикол. 1968, 31, № 4, 421.—3. Акопян А. Х., Абдулаева Л. Д., В кн.: Вопросы патологии кровообращения и системы крови, Баку АН Азерб. ССР, 1962, 136.—4. Ангарская М. А., Автореф. диссертации на соискание ученої степени доктора фарм. наук, М., 1968.—5. Ангарская М. А., Лутохина С. И., Хаджай Я. И., Фармакол. и токсикол., 1965, 28, № 5, 621.—6. Ангарская М. А., Любарцева Л. А., Соколова В. Е., там же, 1968, 31, № 6, 680.—7. Ангарская М. А., Хаджай Я. И., Соколова В. Е., там же, 1957, № 2, 35.—8. Ангарская М. А. и др., Arch. Expt. Path. Pharmacol., 1958, 236, 1.—9. Ангарская М. А., Топчий Л. Я., Материалы Всесоюзн. научн. конф. по фармакологии и клинич. изучению лек. препаратов из растений, М., 1972, 17.—10. Андреева О. В., Педіатрія, акушерство і гінекологія, 1957, № 6, 23.—11. Архипова Г. Ф., Келин Е. П., Кулешова Р. Г., Попова Л. Н., В кн.: Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Лекарственная терапия и ее побочные эффекты, Барнаул, 1972, 116.—12. Аспетова Г. С., Сверчкова В. С., В кн.: Каз. ССР Гызыл Акад. Хабарлары Изв. АН Каз. ССР. Сер. биол., 1968, № 6, 57.—13. Бадалян Г. О., Клин. мед., 1957, № 5, 61.—14. Бадалян Г. О. В кн.: Сб. трудов республиканской клинической больницы им. В. И. Ленина, Армян. ССР, 1, Ереван, 1957, 163.—15. Бадалян Г. О., Советская медицина, 1958, № 2, 44.—16. Бадалян Г. О., Врачебное дело, 1959, № 8, 873.—17. Бахтадзе Г. Г., Автореф. диссертации на соискание ученої степени канд. мед. наук, Тбіліси, 1953.—18. Беленький Е. Е., Сб. научн. трудов ЦАНИИ, М., 1962, № 3, 161.—19. Беленький Е. Е., там же, 1963, № 4, 159.—20. Белкин Б. С., Сов. мед., 1967, № 4, 94.—21. Белова Л. Ф., Фармакол. и токсикол. 1968, 31, № 3, 278.—22. Белова Л. Ф., Материалы Всесоюзн. научн. конф. по фармакологии и клиническому изучению лекарственных препаратов из растений, М., 1972, 12.—23. Беренский П. И., Комиссаров И. В., Фармакол. и токсикол., 1965, 28, № 3, 357.—24. Бондаренко И. П., Материалы научн. конф. рационализаторов и изобретателей ХМИ по разработке и внедрению новых методов диагностики и лечения, Харьков, 1970, 155.—25. Бурчинский Г. И., В сб.: Фармакология сердечных гликозидов, К., 1970, 15.—26. Бутцева Г. А., В кн.: Вопросы экспериментальной и клинической кардиологии, Курск, 1973, 118.—27. Ведрова Н. Н., Клин. мед., 1963, № 5, 35.—28. Власов К. Ф., Шульцев Г. П., Дмитров В. С., Сов. мед., 1963, № 5, 18.—29. Виноградов А. В., Кирса-Хаддад М. М., Цибекмажер Т. В., Кардиология, 1971, № 2, 70.—30. Витебский Е. М., Острополец С. С., Олимпиева Н. И., Материалы медицинской секции и секции «Аэрозольные баллоны» II Всесоюзной конференции по аэрозолям, Одесса, 25—28 сент. 1972, М., 1972, 95.—31. Вотчал Б. Е., Очерки клинической фармакологии, М., 1965.—32. Вотчал Б. Е., Слуцкий М. Е., Тер. архив, 1967, № 7, 7.—33. Вотчал Б. Е., Слуцкий М. Е., Сердечные гликозиды, М., «Медицина», 1973.—34. Галастян А. А., Биол. ж. Армении, 1968, № 12, 96.—35. Генденштейн Э. И., Автореф. диссертации на соискание ученої степени канд. мед. наук, Харьков, 1954.—36. Генденштейн Э. И., Фармакол. и токсикол., 1950, № 6, 23.—37. Генденштейн Э. И., Ангарская М. А., там же, 1956, № 5, 34.—38. Гинк-Локшина Р. А., В кн.: Сб. научных трудов (Днепропетровский мед. институт), Днепропетровск, 1959, 16, 445.—39. Голиков Б. М., Программные материалы сессии (40-я научная сессия института по вопросам клинической кардиологии), Курск, 1970, 33.—40. Голота Л. Г., Горчакова Н. А., Рубчинская К. И., В сб.: Современные проблемы фармакологии, К., 1971, 73.—41. Горчакова Н. А., В сб.: Фармакология сердечных гликозидов, К., 1970, 30.—42. Горчакова Н. А., Домбровская А. М., Полякова И. Ф., Самилова Р. Д., Рубчинская К. И., В сб.: Современные проблемы кардиологии, Тбіліси, 1976, 422.—43. Горчакова Н. А., Рубчинская К. И., Самилова Р. Д., В сб.: Кислородный режим тканей, К., 1974, 32.—44. Дадашьян А. М., Казанск. мед. ж., 1962, № 5, 52.—45. Дмитриева Н. М., Горчакова Н. А., Самилова Р. Д., Рубчинская К. И., Врачебное дело, 1972, № 4, 28.—46. Дмитриева Н. М., Рубчинская К. И., В сб.: Фармакология сердечных гли-

козидов, К., 1970, 34.—47. Дмитриева Н. М., Рубчинская К. И., В сб.: Фармакология и токсикология, К., «Здоров'я», 1973, в. 8, 12.—48. Доценко Я. М., В кн.: Материалы научных заседаний Харьковского научн. мед. о-ва, Киев, «Здоров'я», 1963, 277.—49. Жевнерчук Л. И., Богуславский А. М., В кн.: Осмотические диуретики, Л., 1971, 47.—50. Жуковский Л. И., Клебанов Б. М., Врачебное дело, 1960, № 10, 120.—51. Зайдлер Я. И., Фармакол. и токсикол. 1959, 22, № 4, 368.—52. Зайдлер Я. И., там же, 1959, № 6, 527.—53. Иванчикова Н. Д., В кн.: Современные методы диагностики опухолей гинекологической патологии, М., 1970, 160.—54. Иговский С. С., Машин В. С., Полякова К. А., Вестник хирургии, 1971, № 5, 35.—55. Казаринов Н. А., Пучкова Е. И., Дзюба Н. П., Химико-фармацевтическ. ж., 1969, 3, № 6, 42.—56. Карапетян А. Е., Геворгян Р. А., В кн.: Недостаточность миокарда, Сб. научн. трудов (Ин-т кардиологии и серд. хирургии), Ереван, 1969, 118.—57. Каримова Р. Ф., Соломатина З. Н., Материалы 43-й научн. конф., Алма-Ата, 1973, 431.—58. Кац Г. Л., Тер. архив, 1969, № 6, 84.—59. Кац Г. Л., Рубановский Б. Р., Врачебное дело, 1956, № 10, 1097.—60. Кирса-Хадад, Автореф. диссертации на соискание ученой степени канд. мед. наук, М., 1970.—61. Козловская В. Ф., Материалы научн. конф. клиник Московского мед. стоматол. ин-та и гор. клинич. больницы № 50, М., 1967, 24.—62. Комиссаров И. В., Здравоохранение Белоруссии, 1955, № 12, 29.—63. Кочетков В. В., Мед. промышленность СССР, 1951, № 4, 36.—64. Кравченко А. Г., Сб. научн. трудов (Днепропетровский мед. институт), Днепропетровск, 1959, 16, 469.—65. Кудрявцев В. Я., Тезисы докл. II Республ. конф. фармакол. токсикол., Минск, 1963, 112.—66. Кузнецова Т. Ф., Тр. Омского мед. ин-та, Омск, 1963, № 45, 23.—67. Кухарева-Медведовская В. М., В кн.: Сб. научных работ Днепропетровского гос. мед. ин-та, I, Днепропетровск, 1956, 221.—68. Левина Ц. А., Грузина Е. А., В сб.: Фармакология сердечных гликозидов, К., 1970, 48.—69. Лещинский Л. А., Строфантин и гликозиды строфантиноподобного действия, М., «Медицина», 1974.—70. Львов Н. М., Фельдшер и акушерка, 1957, № 9, 62.—71. Марков И. И., Чиж В. Д., В кн.: IX съезд терапевтов УССР, Днепропетровск, 1973, 74.—72. Меерсон Ф. З., Пшеникова М. Г., Погосян Л. А., Маслюк В. И., Клыков И. В., Механизм кардиотонического действия сердечных гликозидов, Л., «Медицина», 1968.—73. Мухарлямов Н. М., Циберкмахер Г. Д., Кардиология, 1975, № 7, 141.—74. Оницев П. И. Сб. трудов Харьковского Ветеринарного ин-та, Харьков, 1954, 22, 194.—75. Оницев П. И., Автореф. диссертации на соискание ученой степени канд. мед. наук, Харьков, 1957.—76. Оницев П. И., Аптечное дело, 1958, 7, № 3, 54.—77. Оницев П. И., Сердечные гликозиды, М., Медгиз, 1960.—78. Остапюк Ф. Е., Тер. архив, 1963, № 5, 51.—79. Остропольец С. С., Педиатрия, акушерство і гінекологія, 1965, № 4, 22.—80. Пахальчук М. С., Шелестюк Г. Д., Гуцало Н. И., Клини. мед., 1973, № 4, 119.—81. Пахмурный Б. А., Фармакол. и токсикол., 1965, 28, № 3, 362, 1966, № 3, 330.—82. Пахмурный Б. А., Кардиология, 1967, 7, № 4, 87.—83. Пахмурный Б. А., В кн.: Механизм действия диуретиков, Куйбышев, 1970, 67.—84. Поляков Н. Г., Фармакол. и токсикол., 1961, 14, № 2, 172.—85. Поляков Н. Г., Сб. научн. трудов центр. аптечн.-иссл. ин-та, М., 1966, 7—8, 174.—86. Полякова И. Ф., Врачебное дело, 1973, № 5, 90.—87. Полякова И. Ф., Фармакол. и токсикол., 1974, 37, № 6, 685.—88. Померанцев В. И., В кн.: Труды Крымского мед. ин-та, 17, Симферополь, 1957, 266.—89. Попова Е. А., Советская медицина, 1960, № 1, 75.—90. Пресняков Д. Ф., Козловская В. Ф., Доброхотов Г. С., Дудаев Ю. В., В кн.: Актуальные проблемы стоматологии, М., 1972, 273.—91. Провоторова П. П., Фармакол. и токсикол., 1963, 26, № 3, 284.—92. Рахимбаев Х. Х., Клини. мед., 1955, № 1, 85.—93. Савицкий Н. Н., Фармакодинамика сердечных гликозидов, Л., «Медицина», 1974.—94. Салимов С. Г., Чуприна Р. А., Городович Э. В., В кн.: Недостаточность миокарда, М., 1966, 335.—95. Сангинова А. И., В кн.: Труды Центрального института усовершенствования врачей, М., 1966, 94, 117.—96. Сапегин Д. И., В сб.: Фармакология и токсикология, К., «Здоров'я», в. 1, 1964, 42.—97. Сапегин Д. И., Фармакол. и токсикол., 1963, 26, № 1, 7.—98. Сапегин Д. И., там же, 1957, 30, № 3, 308.—99. Саранов В. А., В кн.: Актуальные вопросы охраны здоровья детей и подростков, Киев, 1967, 127.—100. Сахарчук И. И., Пархотин И. И., Онищук В. Ф., В кн.: Фармакология сердечных гликозидов, К., 1970, 76—78.—101. Сивков И. И., Сов. мед., 1952, № 8, 26—27.—102. Сивков И. И., Кукас В. Г., Кардиология, 1975, № 10, 15, 52.—103. Сигал А. М., Наперстянка и ее терапевтическое применение, Медгиз, 1956.—104. Сырнев Ю. И., Сухина Г. П., Фармакол. и токсикол., 1963, 26, № 3, 323.—105. Сычева И. М., Кардиология, 1971, 11, № 4, 148.—106. Ташмухамедов Б. А., Ниязметов Н. А., Узбекский биол. ж., 1969, № 3, 76.—107. Тец Г. И., Мстибовская И. П., Педиатрия, 1957, № 1, 81—82.—108. Ткачев А. В., Бучнев А. М., Николаевский В. А., В кн.: Некоторые вопросы физиологии и биофизиологии, Воронеж, 1964, 287.—109. Фан Тхи Нгог Шионг, Тер. архив, 1974, № 6, 83.—110. Французова С. Б., Бюлл. экспер. биол. и мед., 1974, 77, № 5, 62.—111. Французова С. Б., Самилова Р. Д., В сб.: Современные проблемы фармакологии, К., 1971, 284.—112. Хасанова К. А., Сов. мед.,

1960, 24, № 11, 144.—113. Чабанов М. К., Тезисы докладов 7-й Уральской научной конф. физиологов, биохимиков и фармакологов с участием практических врачей, Ижевск, 1973, 369.—114. Чазов Е. И., Тер. архив, 1975, № 5, 33.—115. Чекман И. С., Самилова Р. Д., Врачебное дело, 1975, № 4, 81.—116. Черкес А. И., там же, 1949, № 12, 1101.—117. Черкес А. И., Французова С. Б., Бюлл. экспер. биол. и мед., 1972, 74, № 12, 52.—118. Чернов В. И., Врачебное дело, 1960, № 12, 71.—119. Шубов М. И., Тер. архив, 1951, 23, № 2, 59.—120. Яшина Н. М., Сб., 36 итог. научн. конф. Алма-атинск. мед. ин-та, Алма-Ата, 1964, 210.

121. Förster G., Sziegoleit W., Acta biol. et med. German., 1964, 12, № 4, 434.—122. Meixner Hubert L., Döbler S., Z. Allgemeinemed., 1975, 51, № 10, 500.—123. Tchazov E. I., Conf. hung. therap. et invest. pharmacol., Budapest, 1968, Budapest, 1971, 333.—124. Vinogradov A., Vikheet A., Dorozev Z., Tchazov E., Infarctus du myocarde, Éditions, Mir, Moscow, 1975.—125. Vogel L., Lauterbach F., Arch. copl. Pathol. und Pharmakol., 1963, 244, № 4, 334.

УДК 615.322.074

## ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ В АНАЛІЗІ ФІТОХІМІЧНИХ ПРЕПАРАТИВ І РОСЛИННОЇ СИРОВИНІ

В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ

Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут

### ПОВІДОМЛЕННЯ II

Електро-хімічні методи

#### Поляографія

Хоч електро-хімічні методи аналізу (поляографія, потенціометрія, кондуктометрія) і застосовуються останнім часом менше, ніж раніше, вони не втратили свого значення.

Минула п'ятирічка ознаменувалася значними роботами в галузі застосування поляграфії в аналізі фітохімічних препаратів.

Проведено дослідження по механізму відновлення флавоноїдів (14), похідних антрахіону (1), кумарину (24, 25) на ртутному краплинному електроді (РКЕ) і розроблено ряд методик контролю препаратів, що містять як вищеперелічені класи сполук, так і алкалойди (36, 47), полісахариди (29), серцеві глікозиди (48) та ін.

Дослідження поляграфічної поведінки флавонону та його оксипохідних показало, що дані сполуки представлені двома електрохімічними формами, що знаходяться у рівновазі. Одні з них відновлюються на ртутному краплинному електроді на фоні буферних розчинів у кислому середовищі в одноелектронну стадію з наступною димеризацією утворюваних вільних радикалів, друга — в нейтральному і лужному середовищах з участю двох електронів. Це дало можливість встановити наявність двох електро-активних центрів у молекулі флавону: гетероциклічного атому кисню і карбонільної групи. Реакційна здатність флавону проявляється через участь зазначених центрів і залежить від pH середовища (14).

Осцило-поляграфічним методом проведено дослідження похідних кверцетину, лютеоліну, ліквіритину, ізофлавонів на фоні аміачно-ацетатного буферного розчину з добавкою 50% пропанолу. Встановлено взаємозв'язок між потенціалами напівхвиль, положенням і характером замісників, що дало можливість провести ідентифікацію окремих типів флавоноїдів (26).

Електрохімічна активність а-заміщених антрахіону (AX) залежить від різного ступеня їх здатності до формування внутрішньомолекулярного водневого зв'язку (ВМВС).

При поляграфуванні в середовищі диметилформаміду ВМВС полегшує процес прийняття електрону деполяризатора у порівнянні з заміщеними AX, які не мають ВМВС. У протогенному розчиннику

диференціація за здатністю  $\alpha$ -замісника утворювати ВМВС не спостерігається. Причиною цього може бути легко виражена сольватуюча здатність етанолу, що приводить до утворення міжмолекулярних водневих зв'язків (1).

Методом полярографії і циклічної вольтамперометрії встановлено, що у водно-етанольних незабуферених розчинах при збільшенні концентрації калію хлориду поряд з оборотною одноелектродною хвилею кумарину, яка відповідає утворенню димерного продукту, з'являється необоротна хвиля розряду аніона-радикалів кумарину. Зроблено припущення про порівняно невелику спорідненість до протона аніон-радикала кумарину, що визначає утворення двомірних продуктів в нейтральних та буферних середовищах і утворення дигідрокумарину в надлишку сильної кислоти (25).

Показано, що відновлення гліцеризинової кислоти та її похідних на РКЕ полягає в гідруванні подвійного зв'язку з утворенням насиченого лактону (11).

Полярографічний метод застосовано для ідентифікації оксикумаринів за утворенням на РКЕ різних полярографічних хвиль, зумовлених міжмолекулярними водневими зв'язками. Встановлено, що алкілювання і комплексутворення кумаринів з солями важких металів ліквідує розмитість хвиль і дає можливість за зсувом поляризаційного потенціалу півхвилі оцінити енергію міжмолекулярних водневих зв'язків (24).

У некомплексуторюючому кислоту електролізі (хлорна кислота) іони хлору або поліфеноли (пірокатехін, пірогалол, галова кислота) викликають при низьких концентраціях каталітичне електровідновлення олова, що може бути застосовано як реакція справжності на зазначені сполуки (30).

Вивчення полярографічної поведінки карденолідів наперстянки і строфантину, що здійснюється на ртутному краплинному електроді на фоні 0,1 мол розчину йодиду тетроетиламонію, дозволило встановити, що на потенціал півхвилі виявляє вплив конформація молекули. Цей факт також може бути використаний при ідентифікації даного класу природних сполук (48).

Ідентифікація антрахіонів може бути здійснена і полярографічним методом, що показано на прикладі переходу 2-етилантрахіону в 2-етилантрагідроксихіон в середовищі метанолу або етанолу на фоні гідроокису амонію в 90% метанолі (39).

Дослідження по вивченню полярографічних властивостей речовин рослинного походження покладені в основу ряду методик кількісного визначення. Так, відновлення буфадіенолідів на фоні хлориду літію та четвертинних амонійних основ з утворенням однієї полярографічної хвилі з потенціалом півхвилі — 1,8 в дає можливість контролювати їх у препаратах та лікарських формах (9, 10). Сумарні флавоноїдні препарати визначені на фоні йодиду ТЕА з сульфатом натрію у присутності оксикоричних кислот (29).

Гесперидин у препараті з цитрусових аналізується на фоні 0,2 мол фосфатного буфера при pH 7,4—7,6 при потенціалі хвиль — 1,5—1,55 в, а кверцетин і рутин — на фоні 0,4 мол розчину хлориду амонію в суміші з стиловим спиртом (1 : 1) з потенціалом півхвиль 1,5 в (34).

Контроль полісахаридних препаратів плантаглюциду і мукалтину проведений після гідролізу за уронідною частиною (29).

На фоні буферного розчину при pH 7,9 визначено кумарин, а на фоні хлориду літію та йодиду тетраетиламонію (ТЕА) — корична кислота в препараті ФіБС (29), а фуранокумарини в сумарних фітохімічних препаратах визначено на фоні 5% йодиду ТЕА в метанольному

розчині; фуранохромони у водних розчинах на фоні 5% сульфату натрію і 0,01 мол йодиду ТЕА (23).

Полярографічний метод застосовано і для аналізу рослинної сировини.

Показано, що сумарний вміст фурокумаринів у псоралені костянковій максимальний у плодах у фазу масового плодоношення, а в коренях — у кінці вегетації (27).

Полярографічним методом визначено суму кумаринів *Peucedanum Aegaeum* у хлороформових екстрактах в інтервалі від —1,4 до —1,8 в на фоні 5% розчину хлориду літію в 50% метиловому спирті, аналізований мінімум 100 мкг в 1 мл (2).

Алкалоїд капсицин проаналізовано при потенціалі півхвилі —0,6 в після переведення в полярографічно активні форми за реакцією з нітратом натрію в солянокислому середовищі (36), а морфін при +0,2 в 0,1 мол розчині гідроокису калію на платиновому електроді (47).

Різновидністю полярографічного методу є амперометричне титрування, яке можна застосувати при аналізі складних фармацевтичних препаратів. Показано, що теофілін може бути відтитрований 0,01 н. розчином срібла. Електроди: срібний амальгованій — як катод, і срібний — як анод. Поляризовани при постійному потенціалі 200 мв. Ефедрин, феназолін, фенобарбітал не заважають визначеню (52). Для амперометричного титрування хініну, папаверину розчином нітрату срібла як розчинник використано диметилсульфоксид (42).

### Потенціометрія і кондуктометрія

З титрометричних методів найбільший обсяг у публікаціях з фітохімічних препаратів займає потенціометрія і візуальне титрування в неводних середовищах.

Потенціометрія поряд з великою точністю у порівнянні з оптичними методами не вимагає наявності стандартних (еталонних) зразків.

Оскільки більшість фітохімічних препаратів є слабкими основами, кислотами або їх солями, то роботи по титрометрії проведено в неводних середовищах.

Теоретичним дослідженням по вибору умов визначення присвячено ряд повідомлень (8, 13, 19, 43, 50).

Теоретичні аспекти кислотно-основного титрування, виходячи з теорії впливу розчинників на силу електролітів, розробленої М. А. Ізмайлівим, та їх застосування у виборі умов аналізу речовин рослинного походження викладені у монографії В. П. Георгієвського, М. О. Казарінова, М. О. Карриєва (6).

Вивчення відносних констант дисоціації в середовищі ацетону, диметилформаміду і диметилсульфоксиду показало можливість використати ці розчинники для аналізу флавоноїдів і оксикумаринів (5).

Диференціація сили поліфенолів дає можливість проводити визначення за ступенем дисоціації. Найбільша диференціація спостерігається в середовищі диметилформаміду (4, 5, 13). Тriterpenovі гліказиди можуть бути визначені в середовищі метанолу або піридину (20).

Алкалоїди мелектин, кондельфін, синоакутин, ехінопсин, циклонін, солосадин, сарацин визначені в середовищі безводної оцтової кислоти (15, 18), а хлористоводневі солі пропілаймаліну (33), папаверину, хініну, ефедрину (49) і глауцину (55) в середовищі оцтової кислоти збіооптового ангідриду після додавання ацетату ртуті.

Доцільність використовувати потенціометрію в неводних середовищах показана на прикладі аналізу суміші алкалоїдів кофеїну та ко<sup>2+</sup>деїну (3), кофеїну-бензоату натрію (51) в середовищі оцтового ангідриду або в суміші мурашина кислота — оцтовий ангідрид — бензол (1 : 2 : 4) (37), папаверину і наркотину (17), хініну та кофеїну (38).

Роботами ленінградських дослідників підтвердженні раніше встановлені М. А. Ізмайлівим та його учнями (3, 6) широкі можливості кислотно-основного аналізу алкалоїдів у поєданні з барбітуратами і похідними піrozолону (12) і оксиметилантрахіонів у таблетках ревеню (22).

Спектрофотометричним титруванням в середовищі ацетонітрилу розчином хлорної кислоти в оцтовій кислоті визначено кофеїн у присутності амідопірину та фенацетину. Аналітична довжина хвилі кофеїну 285 нм. Оптична густина непротонізованої форми кофеїну більша у порівнянні з протонізованою, тому титрування проходить із зменшенням оптичної густини (28).

Візуальне визначення алкалоїдів беладонни, пілокарпуса, маткових ріжків, що дає можливість методом кислотно-основного титрування визначити 2—6 мг алкалоїду, описано польськими авторами (53—55). Сума алкалоїдів беладонни в таблетках «бесалол» і «бекарбон» (31) і морфін, ефедрин, гомотропін, скополамін в ін'єкційних та офтальмологічних розчинах (35) відтитровані хлорною кислотою після екстракції хлороформу.

Цікавою є нова методика аналізу уронових кислот, що ґрунтуються на їх декарбоксилуванні 57% йодисто-водневою кислотою і прямим титруванням вуглекислого газу в моноетаноламіні і диметилформаміді 0,1 н. розчином метилату натрію (7).

Заслуговують на увагу роботи по визначеню галоїдних солей алкалоїдів за допомогою іоноселективних мембраних електродів. Як титrant застосовують 0,1 н. розчин нітрату срібла. Метод дає можливість провести потенціометричне визначення хлоридів та йодидів, хлоридів та бромідів у присутності амідопірину, фенобарбіталу (40). Методом аргентометричного титрування при pH 11,0 визначено теофіліп у присутності кофеїну (46).

Кондуктометричний метод знайшов застосування в аналізі алкалоїдів у водних і неводних середовищах (32, 41, 44, 45) в готових лікарських формах після екстракції хлороформом (45) при концентрації 20—400 мг у пробі, сумарного алкалоїдного препарату лютенурину в супозиторіях (32) і хініну в супозиторіях (41).

ЛИТЕРАТУРА

1. Безуглый В. Д., Шаповалов В. А. Тезисы докладов 6 Всесоюзного совещания по полярографии. Рига, «Зинатне», 1975, 108.—2. Воденичаров Р., Колушева А., Фармация (НРБ), 1971, № 5, 1—6.—3. Георгиевский В. П., Дзюба Н. П., Литвиненко А. Л., Фармация, 1971, 20 № 4, 45—47.—4. Георгиевский В. П., В кн. Труды II съезда фармацевтов Украинской ССР, Киев, 1972, с. 122—130.—5. Георгиевский В. П., Труды III Всесоюзной конференции по аналитической химии неводных растворов и их физико-химическим свойствам, Горький, 1974, 86—90.—6. Георгиевский В. П., Казаринов Н. А., Каррыев М. О. Ашхабад, «Ылым», 1976.—7. Глебко Л. И., Ильченко Г. Я., Кошелева Л. П. Химия природных соединений, 1976, № 1, 10—13.—8. Дзюба Н. П., Хим-фармацевт. ж., 1971, 5, № 12, 35—45.—9. Дзюба Н. П., Хаит Г. Я., Шрайбер М. С. и др., Материалы II Всесоюзного съезда фармацевтов, Рига, 1974, 135.—10. Дзюба Н. П., Воробьев Н. П., Тезисы докладов 6 Всесоюзного совещания по полярографии. Рига, «Зинатне», 1975, 171—11. Дмитриев А. Б., Пономарев В. Д. и др., там же, 168.—12. Евстратова К. И., Кочегина А. А., Белозерская В. В. и др., Материалы 2 Всесоюзного съезда фармацевтов, Рига, 1974, 191—192.—13. Евстратова К. И., Эль-Рабат Н. А., Фармация, 1975, 24, № 2, 38—42.—14. Калистратова Е. Ф., Дериглазов Н. М., Тюкавкина Н. А., Тезисы 6 Всесоюзного совещания по полярографии, Рига, «Зинатне», 1975, 169.—15. Крешков А. П., Максимова Т. В., Дроздов В. А., Фармация, 1972, 21, № 2, 56—59.—16. Литвиненко А. Г., Георгиевский В. П., Пиотровская А. Г., 3 Всесоюзная конференция по аналитической химии органических соединений, Тезисы докл., М., «Наука», 1976, 174—175.—17. Максимова Т. В., Сб. научных работ ВИЛР, Вып. 8, 1975, 156—157.—18. Максимова Т. В., Дроздов В. А., Ложкарев П. М., Крешков А. П., Фармация, 1974, 23, № 6, 51—53.—19. Максимова Т. В., Дроздов В. А., Хим. фармацевт. ж., 1975, 9, № 10, 52—57.—20. Максимова Т. В., Дроздов В. А., Хим. фармацевт. ж., 1975, 9, № 11, 52—57.

- симова Т. В., Сб. научных работ ВИЛР, Вып. 8, М., ЦБНТИ Минмединпром, 1975, 157—158.—21. Маслова Г. А., Фармация, 1973, 22, № 2, 93.—22. Минина С. А., Ефимова Л. С., Елинова М. Г. и др., там же, 1971, 20, № 2, 19—24.—23. Орлов Ю. Е., Материалы 2 Всесоюзного съезда фармацевтов, Рига, 1974, 137—138.—24. Орлов Ю. Е., Тонилина Н. И., Бурая И. И., Химия природных соединений, 1976, № 1, 92—93.—25. Пономарев М. К., Ломадзе И. А., Тезисы докладов 6 Всесоюзного совещания по поляграфии, Рига, «Зинатне», 1975, 51—92.—26. Пономарев В. Д., Бандюков В. Н., Щербак С. Н. и др., Материалы 2 Всесоюзного съезда фармацевтов, Рига, 1974, 135—136.—27. Рахманкулов У., Короткова Е. Е., Растительные ресурсы, 1975, II, № 1, 98—104.—28. Сенецкая Л. П., Сегель Е. Б., Хим.-фармацевт. ж., 1975, 9, № 8, 52—55.—29. Сиренко Л. Я., Чушенко В. Н., Федорина Л. В., Дзюба Н. П., Тезисы 6 Всесоюзного совещания по поляграфии, Рига, «Зинатне», 1975, 170.—30. Сухомлинов А. Б., Турьян Я. С., Зайцев П. М., там же, 198.—31. Хаит Г. Я., Чушенко В. В., Фармацевтич. ж., 1974, 29, № 2, 64—67.—32. Худякова Т. А., Арбатский А. П., Мешкова Л. А., Николаенко Н. С., Фармация, 1975, 24, № 1, 71—72.—33. Царенко Н. Я., Георгиевский В. П., Шрайбер М. С., там же, 1971, 20, № 2, 85—86.—34. Цейгина А. Я., Жданова М. Б., Животовская И. С., Материалы 3-го Всероссийского съезда фармацевтов, Свердловск, 1975, 240—241.
35. Bican-Fister T., Pavolic B., Merkás J., Acta pharm. jugosl., 1973, 23, № 1, 17—21.—36. Borsig G., Bolda L., Mosongi M., Vastagh G., Gyogyszereszt, 1973, 17, № 4, 134—135.—37. Gramond J. P., Paris R. R., J. Pharm. Belg., 1971, 26, 431—437.—38. Gromond J. P., Paris R. R., ibid, 1971, 26, 4, 438—446.—39. Jennings V. J., Forster T. E., Williams J., Analect, 1970, 95, 713—717.—40. Kolman J., Toth K. L., Kuttel D., Acta pharm. hung., 1971, 41, № 6, 267—272.—41. Lemahien-Hode C., Lemahien G., Resibois B., Ann. pharm., franc., 1972, 30, 11, 755—756.—42. Lemanié G., Lemanié C., Resibois B., Bertrand J., Annales pharmaceutiques francaises, 1974, 32, № 9—10, 513—520.—43. Morait G., Parmacia (RPR), 1973, 21, № 1, 29—44.—44. Piasecka H., Acta pol. pharm., 1975, № 5, 199—205.—45. Piasecka H., Pharmacia Polska, 1975, № 2, 123—127.—46. Przyborowski L., Acta polon. pharm., 1972, 29, № 3, 247—251.—47. Rachid A., Kalvoda R., Ceskosl. farm., 1971, № 4, 143—144.—48. Scheller F., Megges R., Grumke H. J., Kammann G., Schmidt H.-J., Etzold G., Pharmazie, 1975, 30, № 7, 451—453.—49. Soliman S. A., Abdine H., Zakhari N. A., J. Pharm. Sci., 1974, 63, № 11, 1767—1770.—50. Subert J., Knazko L., Farm. obzor, 1974, № 6, 255—259; № 9, 399—405; № 10, 465—471.—51. Subert J., Bachrata M., Knazko L., Kockova M., ibid, 1973, № 9, 397—404.—52. Wasilewska L., Acta polon. pharm., 1970, 27, № 6, 555—560.—53. Zakrzewski Z. D., Chalasinska B., Ozieblo Ir., Pharmacia Polska, 1975, № 2, 111—116.—54. Zakrzewski Z. D., Ozieblo Ir., Chalasinska B., ibid, 1975, № 2, 117—121.—55. Zakrzewski Z. D., Chalasinska B., Ozieblo Ir., ibid, 1975, № 4, 307—310.

УДК 547.85.856.859

## СИНТЕЗ І ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ІМІДАЗОЛІНО(ІМІДАЗОЛІДИНО)ПІРІМІДИН-2-ОНІВ ТА ІХ БЕНЗОАНАЛОГІВ

I. A. МАЗУР

Запорізький медичний інститут

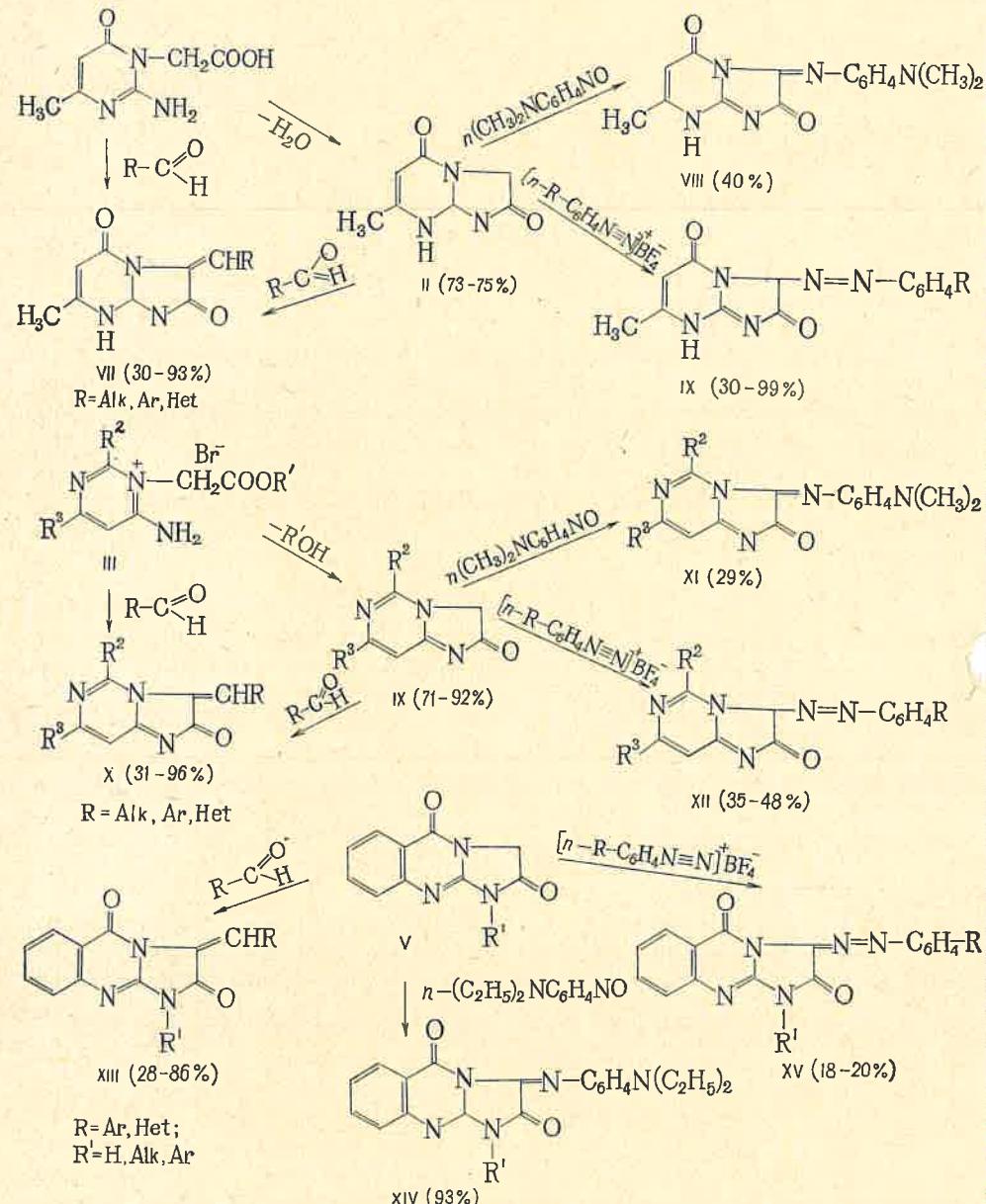
Проведені дослідження по синтезу та встановленню біoreактивності заміщених амінопіримідинів та амінохіазолінів (3, 5) показали, що N-піримідил- і N-хіазолілкарбонові кислоти не проявляють протимікробної та протигрибкової дії. Проте відомо (6), що причина біохімічної інертності карбонових кислот залежить від відсутності «транспортних» груп, необхідних для проникнення молекул через клітинні мембрани. Подібна думка нам здається правомірною, тому що блокування карбоксигрупи (етерифікація, амідування та інше) закономірно приводило до з'явлення протимікробної дії. Усе це послужило причиною вивчення іншого методу блокування карбоксигрупи кислот (I, III, VI) шляхом їх циклізації у відповідні лактами (II, IV, XVI). Результати проведеної роботи по синтезу, з'ясуванню синтетичного потенціалу і біoreактивності лактамів та їх похідних є предметом цього повідомлення.

Кислота I при нагріванні у водному або спиртовому середовищі в умовах лужного каталізу чи в концентрованій сірчаній кислоті при кімнатній температурі легко циклізується в тетрагідроімідазо<sup>-</sup>[1, 2-а] піримідин-2,5-діон (II). Ще більш легку здатність до циклізації проявляють ефіри (III) (6), які при короткочасному нагріванні у воді утворюють біциклі (IV, схема 1).

Цікаво, що циклізація N-(4-хіазоліл)- $\alpha$ -амінокарбонових кислот (VI) льодяною оцтовою кислотою або її сумішшю з оцтовим ангідридом прстікає своєрідно, приводячи не до утворення очікуваних 2,3-дигідроімідазо [1,2-с] хіазолін-3-іонів, а до ізомерних 2,3-дигідромідазо [1,2-с] хіазолін-2-онів (XVI). В результаті лужного гідролізу 3-метил-2,3-дигідроімідазо [1,2-с] хіазолін-2-ону одержують не вихідну N-(4-хіазоліл)- $\alpha$ -амінопропіонову, а  $\alpha$ -(3-хіазоліл-4-он) пропіонову кислоту (XVII), будову якої підтверджено зустрічним синтезом (10).

Утворення 2,3-дигідроімідазо [1,2-с] хіазолін-2-онів можна пояснити, якщо припустити деструкцію зв'язку C<sup>2</sup>—N<sup>3</sup> піримідинового кільця хіазолінового біциклу (схема 2). Відомо, що 4-амінопіримідини (I) і 4-амінохіазоліни (7) існують в аміно- та іміноформі. Оскільки оцтовий ангідрид та оцтова кислота є ацетилуючими агентами, то ацетилування атома N<sup>1</sup> кислот VI не викликає сумніву, наступне протонування атома N<sup>3</sup> приводить до резонансних систем Г та Д. Розриву зв'язку C<sup>2</sup>—N<sup>3</sup> може сприяти специфічна взаємодія ацетат-аніона з атомом C<sup>2</sup> і можливе утворення інтермедиата Є. В результаті його дегідратації утворюється 2-R-імідазол-5-оновий цикл, який потім ізомелізується та ацетилується з утворенням структури I. Атака ацетат-аніоном карбонільного вуглецю ацетильної групи приводить до перерозподілу електронної густини по системі в цілому, забезпечуючи можливість статичного зближення атома N<sup>1</sup> імідазолонового циклу з електронондефіцитним атомом вуглецю. Це перетворення зумовлює утворення трициклічної системи (XVI).

Схема 1

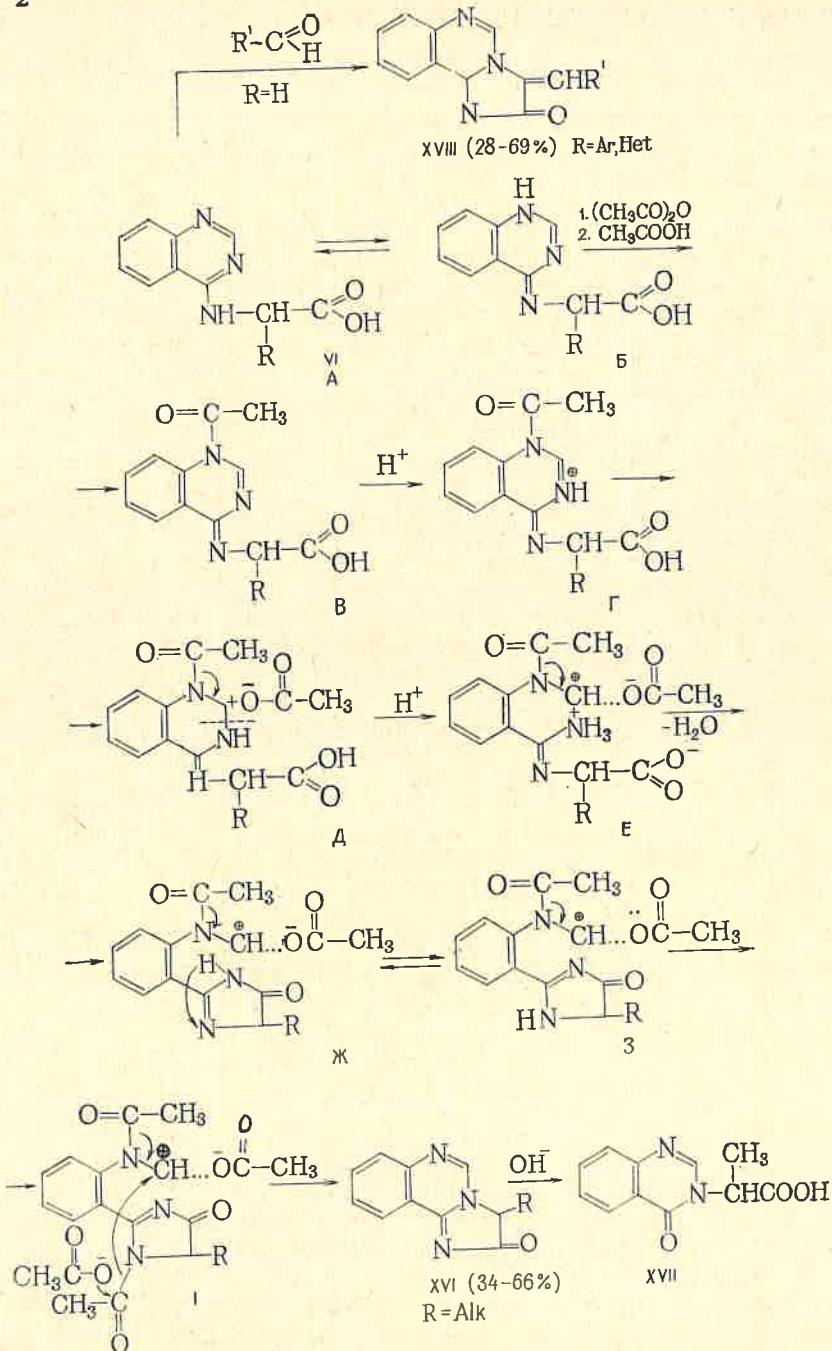


Проведені мікробіологічні дослідження лактамів у сполуках II, IV, V, XVI показали їх слабку протимікробну активність.

Присутність у речовинах II, IV, V активної метиленової групи дозволила одержати серію іліденових (VII, X, XIII), азометинових (VIII, XI, XIV) та азопохідних (IX, XII, XV) сполук. Ці сполуки одержано взаємодією лактамів II, IV, V з альдегідами, ароматичними нітрозосполуками та солями арилдіазонію. Крім цього, іліденові похідні VII, X, XVIII одержано нагріванням кислот або їх ефірів I, III, VI з альдегідами в льодяній оцтовій кислоті у присутності ацетату натрію.

У результаті проведених мікробіологічних випробувань іліденових, азометинових та азопохідних сполук можна констатувати, що введення алкіліденових, ариліденових, гетериліденових груп викликає в

Схема 2



Більшості випадків значне посилення протимікробної активності і з'явлення антипротозойної дії; введення азометинової або азогрупи практично не змінює активності вихідних лактамів.

#### Експериментальна частина

##### $\gamma$ -Метил-2, 3, 5, 8(1)-тетрагідроімідазо [1, 2-a] піримідин-2,5-діон (ІІ)

Одержано нагріванням кислоти І в 10% водному або спиртовому розчині йодного натріу або обробкою цієї кислоти при кімнатній температурі концентрованою сірчаною кислотою (3).

## 2, 3-Дигідроімідазо [1, 2-с] піримідини (IV)

Одержано нагріванням 0,01 мол ефіру III у воді на протязі 0,5 години (4).

### Іліденові похідні 7-метил-2, 3, 5, 8(1)-тетрагідроімідазо — [1,2-а] піримідин-2,5-діону (VII)

а) Суміш 0,01 мол сполуки II, 0,01 мол альдегіду або ізатину і 2—3 крапель у 60 мл безводного етанолу кип'ятять 2—3 години, охолоджують, осад відфільтровують, промивають водою.

б) Суміш 0,01 мол сполуки I або II, 0,01 мол альдегіду, 0,03 мол безводного ацетату натрію в 10—15 мл льодяної оцтової кислоти кип'ятять 1—3 години, охолоджують, додають 40—50 мл води і 10% розчин ідкого натру до pH 5—6, осад відфільтровують, промивають водою (2). Analogічно було одержано іліденові похідні X та XIII із сполук III, IV, V та альдегідів.

### 3-п-Диметиламінофенілазометино-7-метил-2, 3, 5, 8(1)-тетрагідроімідазо [1, 2-а] піримідин-2,5-діон (VIII)

Одержано нагріванням сполуки II з *n*-нітрозодиметиланілом у спирті в присутності каталітичної кількості піперидину (2). Azometинові похідні XI, XIV одержано в аналогічних умовах з сполук IV, V та *n*-нітрозодіалкіланілу.

### 3-Арилазо-7-метил-2, 3, 5, 8(1)-тетрагідроімідазо [1,2-а]-піримідин-2,5-діони (IX)

а) Суміш 0,01 мол сполуки I, 0,011 мол борфториду арилдіазонію і 0,03 мол безводного ацетату натрію нагрівають 20—30 хв. на водяному огрівнику або залишають при кімнатній температурі на добу. Реакційну масу розводять 50 мл води, осад відфільтровують, промивають водою.

Арилазопохідні XII, XV одержано із сполук IV та борфторидів арилдіазонію з тією різницею, що як розчинник використовували суміш льодяна оцтова кислота — оцтовий ангідрид (1 : 5).

б) До розчину 0,01 мол сполуки II і 0,01 мол ідкого натру в 20 мл води додають 0,011 мол борфториду арилдіазонію. Суміш залишають на 1,5—2 години, осад відфільтровують, промивають водою (2).

### 3-Метил-2,3-дигідроімідазо [1,2-с] хіназолін-2-он (XVI)

Розчин 0,01 мол N-(4-хіназоліл)-*α*-амінопропіонової кислоти в 15—20 мл льодяної оцтової кислоти або її суміші з оцтовим ангідридом (9 : 1) кип'ятять годину (останні 5 хв. у присутності активованого вугілля), вугілля відфільтровують, фільтрат випарюють. Залишок кристалізується з ДМФА. Безбарвні кристали з т. toppl. 237—240°.

Знайдено в %: C 66,8, H 4,6, N 21,4. C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O.  
Вираховано в %: C 66,3, H 4,6, N 21,1.

Analогічно одержано інші 3-R-похідні (XVI) (2).

### Лужний гідроліз 3-метил-2,3-дигідроімідазо [1,2-с]-хіназолін-2-ону (XVI)

До 1 г сполуки XVI додають 20 мл 2% розчину ідкого натру і нагрівають на водяному огрівнику 1,5 години, охолоджують, додають розчин соляної кислоти до pH 2—3. Осад відфільтровують, промивають водою. Вихід кислоти XVII 80%. Безбарвні кристали з т. toppl. 221—223° (з води).

Знайдено в %: С 60,5, Н 4,8, N 12,8.  $C_{11}H_{10}N_2O_3$ .  
Вирахувано в %: С 60,5, Н 4,6, N 12,8.

Кислота XVII не дає дисперсії температури топлення з кислотою, одержаною нами з хіназолону-4 і а-бромпропіонової кислоти.

### Iліденові похідні 2,3-дигідроімідазо [1,2-с]-хіназолін-2-ону (XVIII)

Одержано з N-(4-хіназоліл) оцтової кислоти або її ефірів (VI) та альдегідів в умовах, описаних для сполуки VII, спосіб «б».

### ВИСНОВКИ

1. Розроблено методи синтезу 2, 3, 5, 8(1)-тетрагідроімідазо [1,2-а] піримідин-2,3-діону, 2,3-дигідроімідазо [1,2-с] піримідин-2-ону, 1, 2, 3, 5-тетрагідроімідазо [2,1-в] хіназолін-2,5-діону, 2,3-дигідроімідазо [1,2-с] хіназолін-2-ону, їх іліденових азометинових та азопохідних.

2. Запропоновано схему механізму циклізації N-(4-хіназоліл)-амінокарбонових кислот до похідних 2,3-дигідроімідазо [1,2-с]-хіназолін-2-ону.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Катрицкий., Успехи химии, 1972, 41, 700.—2. Мандриченко Б. Е., Мазур И. А., Кочергин П. М., Стеблюк П. Н., ХГС, 1974, № 8, 1143.—3. Мандриченко Б. Е., Мазур И. А., Кочергин П. М., там же, 1974, № 8, 1140.—4. Рогульченко Г. К., Мазур И. А., там же, 1975, № 4, 27.—5. Сичек Р. С., Мазур И. А., Кочергин П. М., там же, 1974, № 6, 69.—6. Сычева Т. Т., Хим. фарм. ж., 1971, № 6, 3.
7. Artnagego W. L. F., Quinazolines, New York—London—Sydney, 1967, 14.—8. Baker B. R. et al., J. Org. Chem., 1952, 17, 35.

Надійшла 5.I 1976 р.

### SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF DERIVATIVES OF AMIDAZOLINO (IMIDAZOLIDINO)PYRIMIDIN-2-ONS AND THEIR BENZOANALOGUES

I. A. MAZUR

Zaporozhye Medical Institute

### SUMMARY

The author worked out methods of synthesis of 2, 3, 5, 8 (1)-tetrahydroimidazo [2,1-b]pyrimidin-2,5-dion, 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidin-2-on, 1, 2, 3, 5-tetrahydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2-on, their ilidene, azomethin and azoderivatives. Some regularities between the chemical structure and biological action of these compounds were established. A scheme of the mechanism of transformation of N-(4-quinazolyl)- $\alpha$ -aminocarbonic acids into 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-2-ons is proposed.

УДК 615.33.074-535.243

### СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЛЕВОМІЦЕТИНУ, ЩО ГРУНТУЄТЬСЯ НА ПРИРОСТІ ОПТИЧНОЇ ГУСТИНИ ЛУЖНИХ РОЗЧИНІВ

A. O. МЕДВЕДОВСЬКИЙ, T. B. КОВАЛЬЧУК

Київський науково-дослідний інститут фармакології і токсикології

Левоміцетин є одним з основних антибіотиків, який широко застосовується в медицині в чистому вигляді та в сумішах. Методи кількісного визначення левоміцетину можна розділити на титрометричні (2—4,7), фотометричні (1, 5, 8, 9), полярографічні (9, 10). В літературі описані методи визначення левоміцетину в лікарських сумішах після відділення його хроматографічним шляхом, що ускладнює аналіз (11).

Серед фізико-хімічних методів найбільш раціональним є метод визначення левоміцептину безпосередньо спектрофотометрією в УФ області спектра, рекомендований Державною фармакопеєю СРСР X видання для кількісного визначення препарату в таблетках (3). Проте присутність оптично непрозорих речовин в лікарських сумішах обмежує його застосування. За нашими спостереженнями лужні розчини левоміцептину (сінтоміцину) в порівнянні з нейтральними характеризуються багатохромним зміщенням смуги вбирання, що пояснюється індукційним ефектом в молекулі левоміцептину та посиленням в лужному середовищі електронодонорних властивостей груп OH та NH. В результаті зміщення смуги вбирання при певних довжинах хвиль спостерігається різниця величин оптичних густин ( $\Delta D$ ) між лужними та нейтральними розчинами левоміцептину (6).

Ми поставили собі за мету розробити на цій основі метод кількісного визначення левоміцептину за умови наявності пропорціональної залежності між  $\Delta D$  та концентрацією препарату. Для опрацювання методу нами було вивчено залежність  $\Delta D$  від концентрації лугу, межі концентрацій левоміцептину, що підпорядковуються закону світловбирання, стабільність оптичної густини в часі. Встановлено, що багатохромне зміщення і приріст оптичної густини збільшується при підвищенні лужності розчину. Найбільш широкі межі концентрації підпорядковання закону світловбирання досягаються при  $\lambda = 330 \text{ нм}$ , а оптимальною лужністю середовища слід вважати приблизно 0,4 н. розчин гідроокису натрію. Відхилення концентрації лугу на  $\pm 1\%$  не впливає на величину оптичної густини.

Далі було вивчено залежність приросту оптичної густини від концентрації левоміцептину згідно з нижче наведеною методикою (варіант 1). В мірні колби на 50 мл вносили послідовно 2, 3, 5, 6, 7, 8 мл 0,1% розчину левоміцептину і доводили водою до мітки (розчин 1). У другу серію таких же колб вносили також послідовно вищезазначені кількості 0,1% розчину левоміцептину, потім додавали близько 20 мл води, 20 мл 1 н. розчину гідроокису натрію при ретельному збовтуванні і доводили водою до мітки (розчин 2). Через 10 хв. визначали спічну густину розчинів 2 на спектрофотометрі СФ4А при  $\lambda = 330 \text{ нм}$  в кюветі з шаром рідини 1 см. Як розчини порівняння використовували перші розчини.

Для кількісного визначення левоміцептину у присутності речовин, що змінюють оптичну густину в лужному середовищі (лише до певної концентрації лугу, табл. 1), ми пропонуємо дещо модифіковану методику (варіант 2). Визначення проводять аналогічно вищеописаній методиці з тією різницею, що як в першу, так і в другу серію колб вносять додатково по 5 або 10 мл 0,1 н. розчину гідроокису натрію (до 0,01 н. або 0,02 н.).

Таблиця 1  
Світловбирання деяких інгредієнтів досліджуваних лікарських сумішей

Препарат	Концентрація розчину* в %	$D_{278 \text{ нм}}$	Концентрація розчину в %	D 330 нм			
				нейтральний	0,01 н.	0,02 н.	0,4 н.
Фурацилін	0,00004	0,040	0,0004	0,120	0,105	0,095	0,095
Рибофлавін	0,0001	0,060	0,001	0,125	0,200	0,200	0,200
Натрію бензоат	0,0025	0,060	0,025	0	0	0	0
Стрептоцид	0,002	0,680	0,02	0	0	0	0
Сульфацил натрію	0,04	1,700	0,4	0	0	0	0

\* Відповідає методиці визначення левоміцептину при 278 нм в 0,001% розчині (ДФ X).

Світловирання підлягає закону Ламберта-Бера в межах концентрацій 5—15  $mc\%$ .

### Методика визначення левоміцетину

Близько 0,1 г препарату (точна наважка) розчиняють при слабкому нагріванні у воді в мірній колбі на 100 мл і після охолодження доводять водою до мітки. Потім у дві мірні колби на 50 мл вносять по 5 мл одержаного розчину, далі поступають так, як наведено вище. Вміст препарату знаходять за калібрувальним графіком або за методом з використовуванням стандартного розчину (стандартний розчин готують розчиненням 0,1000 г левоміцетину, який відповідає вимогам ДФ X, в 100 мл дистильованої води). Для цього поряд з досліджуваним розчином готують 0,1% стандартний розчин левоміцетину, 5 мл якого вносять у мірну колбу на 50 мл, і проводять визначення, аналогічно досліджуваному розчину.

Вміст препарату (у  $mg$ ) в узятому для визначення об'ємі розчину розраховують за формулою

$$x = \frac{D \cdot 5}{D_0}, \text{ де}$$

$D$  — приріст оптичної густини досліджуваного розчину,

$D_0$  — приріст оптичної густини стандартного розчину.

Результати визначень наведені в таблиці 2.

Досліди показали, що зазначена методика може бути використана і для кількісного визначення синтоміцину.

Таблиця 2  
Результати кількісного визначення левоміцетину

Взято левоміцетину в $mg$	$\Delta D$	$\Delta D$ стандартного розчину	Знайдено в		Метрологічні дані
			$mg$	%	
4,00	0,304	0,375	4,06	101,5	$\bar{X} \mp I_{0,95} = 101,0 \pm 1,6$
4,00	0,307	0,375	4,09	102,2	$\sigma = 1,29$
5,00	0,380	0,375	5,07	101,3	$\sigma_{\bar{X}} = 0,57$
5,00	0,370	0,375	4,94	98,8	
6,00	0,455	0,375	6,07	101,2	$A = \pm 1,6$

### Визначення левоміцетину в лікарських сумішах

Вивчалась можливість визначення левоміцетину в чотирьох лікарських сумішах (див. табл. 3).

В таблиці 1 наведена концентрація та оптична густина компонентів сумішей при розведенні розчинів до концентрації левоміцетину 0,001% (метод ДФ X), які свідчать, що спектрофотометричне визначення левоміцетину при 278 нм без відокремлення інгредієнтів у наведених сумішах неможливе. Визначеню ж за приростом оптичної густини ці речовини не заважають, оскільки остання змінюється лише при збільшенні лужності до 0,02 н.

Для визначення левоміцетину в суміші 1 точну наважку, яка містить близько 0,05 г левоміцетину, вносять у мірну колбу на 50 мл, розчиняють у воді і доводять водою до мітки. Потім у дві мірні колби на 50 мл вносять по 5 мл одержаного розчину і визначають левоміцетин за варіантом 1.

Для визначення левоміцетину в суміші 2 в дві мірні колби на 50 мл вносять по 2 мл досліджуваного розчину і проводять визначення за варіантом 2, згідно з яким до обох розчинів додають додатково по 10 мл 0,1 н. розчину гідроокису натрію. В суміші 3 левоміцетин визначають аналогічно суміші 2, але додають не по 10, а по 5 мл 0,1 н. розчину гідроокису натрію.

Для визначення левоміцетину в суміші 4 точну наважку, яка містить близько 0,05 г левоміцетину, розчиняють у воді в мірній колбі на 50 мл і доводять водою до мітки. У дві мірні колби на 50 мл вно-

Таблиця 3  
Результати визначення левоміцетину в лікарських сумішах

Склад лікарської суміші	Вміст левоміцетину в наважці, взятій для визначення, в мг	$\Delta D$	$\Delta D$ стандартного розчину	Знайдено в	
				мг	%
1. Левоміцетину 0,5 Стрептоциду	5,00 5,00	0,370 0,370	0,375	4,93 4,93	98,6 98,6
Борної кислоти по 1,0	5,00	0,383		5,11	102,2
2. Розчину левоміцетину 0,25% Розчину фурациліну 0,01% Сульфацилу натрію 10%	5,00 5,00 5,00	0,305 0,303 0,310	0,310	4,92 4,89 5,00	98,4 97,4 100,0
3. Розчину левоміцетину 0,25% Розчину рибофлавіну 0,025%	5,00 5,00	0,350 0,345	0,350	5,00 4,93	100,0 98,6
4. Левоміцетину 2,0 Натрію гідрокарбонату 30,0 Натрію хлориду Натрію бензоату по 5,0 Натрію тетраборату 10,0	5,00 5,00 5,00 5,00 5,00	0,307 0,315 0,318	0,310	4,95 5,08 5,13	99,0 101,6 102,6

сять по 5 мл одержаного розчину і проводять визначення аналогічно суміші 2.

Результати визначень левоміцетину в лікарських сумішах наведені в таблиці 3.

## ВИСНОВКИ

1. Показано, що виявлений приріст оптичної густини лужних розчинів левоміцетину за певних умов при 330 нм підлягає закону світловібрації в межах концентрації 5—15 мг%.

2. Опрацьовано спектрофотометричні методики визначення левоміцетину на вищезазначеній основі.

3. Вивчено можливість та розроблено методики селективного визначення левоміцетину в присутності речовин, що заважають безпосередньому спектрофотометричному визначенню.

## ЛІТЕРАТУРА

- Алиев А. М., Аптечное дело, 1959, № 6, 27.—2. Вайсман Г. А., Кислая М. Д., там же, 1956, № 4, 19.—3. Государственная фармацевтика СССР, X изд., М., «Медицина», 1968.—4. Кадыров Я. К., Остроухова Л. В., Докл. АН УзССР, 1963, № 12, 32—35.—5. Ли-Чень-Жень, Чжин Це, 1955, 3, 205, цит. РЖХим, 1956, 61911.—6. Медведовский А. О., Фіалков Ю. Я., Фармацевтический журнал, 1973, № 2, 47.—7. Семенышева А. Н., Смирнова Г. Д., Аптечное дело, 1960, № 3, 58, 59.—8. Соловьова А. Ф., В сб.: Научные труды аспирантов и ординаторов 1 МОЛМИ, 1967, 151.—9. Шемякин Н. М. и др., Химия антибиотиков, М., изд. АН СССР, 1961.
10. Francis A., J. Pharmac. sci., 1965, 54, 442.—11. Lorenz F., Masher G., Sci. pharmac., 1961, 29, 1, 22.

Надійшла 27. V. 1975 р.

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF LEVOMYCETIN BASED  
OF THE INCREMENT OF THE OPTIC DENSITY OF ALKALINE SOLUTIONS

A. A. MEDVEDOVSKY and T. V. KOVALCHUK  
Kiev Research Institute of Pharmacology and Toxicology

SUMMARY

It was shown that the increment of optic density of alkaline solutions of levomycetin at 330 nm due to shift of the UV absorption band obeys the rule of light absorption at the limits of 5–15 mg% concentration. On this basis a method of determination of levomycetin was worked out the advantages of which consist in the possibility of quantitative determination of the preparation in the presence of optically opaque substances.

Selective determination of levomycetin in drug mixtures with furacilin, riboflavin, streptocide, sodium benzoate and sulfacyl sodium was worked out.

УДК 615.21.074:535.243

АНАЛІЗ КОФЕЙНУ-БЕНЗОАТУ НАТРИЮ, ФЕНОБАРБІТАЛУ, ДИФЕНИНУ  
І БРОМІЗОВАЛУ В БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

О. Л. ГРОМ, А. В. ЗНАЄВСЬКА, С. Д. ШКОЛЬНИК

Львівський медичний інститут

При лікуванні епілепсії лікарі дуже часто і у великих кількостях виписують багатокомпонентні порошки, до складу яких входять снотворні, спазмолітичні, седативні та інші препарати. Для деяких з них розроблена технологія таблетування (4). Однак відсутність методик аналізу не дозволяє налагодити їх випуск у заводських умовах.

Метою нашої роботи було спрацювання методик якісного та кількісного аналізу порошків і таблеток, виготовлених за прописом

Кофейну-бензоату натрію 0,01  
Фенобарбіталу 0,05  
Дифеніну 0,05  
Бромізовалу 0,3  
Натрію тетраборату 0,5

Проведені дослідження показали, що бромізован, кофейн-бензоат натрію і натрію тетраборат в даній суміші можна ідентифікувати якісними реакціями, які пропонує ДФ X (2) для індивідуальних препаратів. Для фенобарбіталу специфічно є реакція з 1% розчином аміаку (2). Присутність дифеніну можна довести за допомогою аміакату міді ( рожево-фіолетове забарвлення) (2).

Кількісний вміст бромізовалу в суміші визначали аргентометрично, згідно з методикою, яку пропонує ДФ X для бромізовалу. Дані, наведені в таблиці 1, показують, що чаявність інших компонентів суміші не впливає на результати аналізу.

Для кількісного визначення фенобарбіталу, кофейну-бензоату натрію і дифеніну в досліджуваних лікарських формах використовували УФ спектрофотометрію. Вимірювання оптичних густин розчину суміші проводили при надлишкових довжинах хвиль відносно розчину порівняння.

В метанолі, воді і в розчинах кислот максимум світловбирання спостерігається лише для одного компонента суміші (кофейну-бензоату натрію) (6), а в 0,1 н. розчині ідкого натру — для фенобарбіталу (1) і кофейну-бензоату натрію. Максимуми світловбирання дифеніну і натрію тетраборату знаходяться в області нижче 220 нм.

Таблиця 1  
Результати кількісного аналізу  
багатокомпонентних лікарських форм

Лікарська форма	Назва компонента	Кількість визначення	Фактично, в г	Знайдено, в %	Метрологічні дані			
					$\sigma$	$\sigma_{\bar{X}}$	$I_{0,95}$	$A \% \pm$
Порошки	Бромізовал	6	0,3020	98,9	1,9	0,8	2,1	2,1
	Фенобарбітал	7	0,0470	100,6	1,6	0,6	1,5	1,5
	Кофеїн-бензоат натрію	7	0,0090	99,6	6,9	2,6	6,3	6,4
	Дифенін	7	0,0500	98,4	4,5	1,7	4,2	4,2
	Бромізовал	6	0,15	100,6	2,1	0,8	2,2	2,1
	Фенобарбітал	8	0,022	99,8	1,9	0,7	1,6	1,6
Таблетки	Кофеїн-бензоат натрію	8	0,004	101,5	4,7	1,6	3,9	3,9
	Дифенін	8	0,023	99,5	4,5	1,6	3,8	3,8
	Бромізовал		0,0470	99,1	4,9	1,6	3,5	3,5
	Фенобарбітал							
	Кофеїн-бензоат натрію	10	0,0090	101,1	3,5	1,1	2,5	2,4
	Фенобарбітал	11	0,022	99,6	10,7	3,2	7,2	7,2
Порошки	Кофеїн-бензоат натрію		0,004	102,2	9,2	2,8	6,2	5,8
Таблетки								

Спектрофотометричний аналіз суміші, що ґрунтуються на ізольованій абсорбції спиртових розчинів кофеїну-бензоату натрію, утруднений, оскільки інші компоненти суміші, незважаючи на незначне світловбирання, прописані у великих кількостях відносно кофеїну-бензоату натрію. При опрацюванні методики аналізу суміші як розчинник використовували 0,1 н. розчин йодного натру.

Оптична густина лужних розчинів суміші змінюється в часі і стабілізується після двох годин термостатування при кімнатній температурі. Вивчення залежності показників вбирання лужних розчинів компонентів суміші від концентрації лугу, температури і часу термостатування показало, що зміна оптичної густини лужних розчинів суміші проходить за рахунок гідролізу бромізала. Інші компоненти суміші гідролізують при збільшенні температури і концентрації лугу.

Критерієм вибору аналітичних довжин хвиль служила величина стандартного відхилення концентрації (7). При аналітичних довжинах хвиль (250 нм, 254 нм, 266 нм, 270 нм і 272 нм) визначали питомі показники вбирання компонентів суміші в 0,1 н. розчині йодного натру після термостатування розчинів при кімнатній температурі на протязі двох годин. Спектрофотометричні характеристики досліджуваних препаратів наведені в таблиці 2.

Для кількісного визначення фенобарбіталу, дифеніну і кофеїну-бензоату натрію точну наважку ( $\approx 0,05$  г) порошку або розтертої таблеткової маси розчинали в мірній колбі в 100 мл 0,1 н. розчину йодного натру

Таблиця 2  
Питомі показники вбирання фенобарбіталу, кофеїну-бензоату натрію і дифеніну в 0,1 н. розчині йодного натру

$\lambda$ , в нм	$E_{1cm}^{1\%} \pm I_{0,95}$		
	фенобарбітал	кофеїн-бензоат натрію	дифенін
250	314,4 $\pm$ 2,9	107,2 $\pm$ 1,9	87,9 $\pm$ 3,8
254	324,8 $\pm$ 5,7	116,3 $\pm$ 4,0	62,8 $\pm$ 1,4
266	214,8 $\pm$ 5,2	184,0 $\pm$ 4,7	28,5 $\pm$ 4,4
270	153,9 $\pm$ 3,3	199,3 $\pm$ 4,5	20,9 $\pm$ 4,2
272	123,1 $\pm$ 4,1	199,0 $\pm$ 4,0	17,0 $\pm$ 3,2

натру. Розчин фільтрували, термостатували при кімнатній температурі на протязі двох годин і визначали його оптичну густину при аналітичних довжинах хвиль відносно розчину порівняння. Розчини порівняння приготовляли, розчиняючи в 100 мл 0,1 н. розчину їдкого натру 0,0275 г натрію тетраборату і попередньо визначену в наважці кількість бромізовану. Розчин порівняння і досліджуваний розчин виготовляли одночасно.

Вміст фенобарбіталу, кофеїну-бензоату натрію і дифеніну знаходили, розв'язуючи систему рівнянь:

$$D_i = l \sum_{j=1}^n \chi_{ij} c_j; \quad i = 1, 2, \dots, m, \text{ де}$$

$D_i$  — оптична густина розчину при довжині хвилі,

$l$  — товщина шару розчину,

$\chi_{ij}$  — показник вбирання  $j$ -го компонента при довжині хвилі,

$c_j$  — концентрація  $j$ -го компонента,

$n$  — кількість компонентів, що визначаються,

$m$  — кількість аналітичних хвиль.

У матричному вигляді система рівнянь за умови  $n=1$  має такий вигляд

$$D = K \cdot C, \quad \text{де}$$

$D$  — матриця значень оптичної густини,  $n \times 1$ ,

$K$  — прямокутна матриця показників вбирання,  $m \times n$ ,

$C$  — матриця значень концентрації компонентів,  $n \times 1$ .

Усі розрахунки, зв'язані з розв'язком системи рівнянь, проводили за спеціально складеною програмою (5) на ЕОМ «Промінь-2». Результати аналізу наведені в таблиці 1.

Для лабораторій, в яких відсутня електронно-обчислювальна техніка, нами опрацьована методика кількісного аналізу фенобарбіталу і кофеїну-бензоату натрію. Згідно з нею визначають оптичну густину розчину суміші, приготовленого за вищенаведеною методикою, при 254 нм і 270 нм відносно розчину порівняння. Розчин порівняння готують, розчиняючи в 100 мл 0,1 н. розчину їдкого натру попередньо знайдену в наважці кількість бромізовану, і теоретично розраховану в наважці кількість дифеніну і натрію тетраборату. Досліджуваний розчин і розчин порівняння готують одночасно.

Вміст фенобарбіталу і кофеїну-бензоату натрію знаходять, розв'язуючи систему двох рівнянь з двома невідомими (7). На основі розв'язку системи рівнянь виведено формули для розрахунку вмісту кофеїну-бензоату натрію та фенобарбіталу

$$C_{\text{коф}} = 0,00693 \cdot D_{270} - 0,00328 \cdot D_{254}$$

$$C_{\text{фен}} = 0,00425 \cdot D_{254} - 0,00248 \cdot D_{270}, \quad \text{де}$$

$D_{254}$  і  $D_{270}$  — оптичні густини досліджуваного розчину при 254 і 270 нм.

Результати кількісного аналізу наведені в таблиці 1.

## ЛІТЕРАТУРА

- Бердников А. И., Автографат диссертации на соискание ученой степени канд. фарм. наук, Львов, 1972.—2. Бушкова М. Н., Вайсман Г. А., Рарапорт Л. И., Ковалчук Т. В., Шах Ц. И., Костинская А. Д., Анализ лекарств в условиях аптек, Киев, «Здоров'я», 1975, 315.—3. Государственная фармакопея СССР, X изд., М., Медгиз, 1968.—4. Знаевская А. В., Чаплинская М. Г., Ревяцкая Н. П., Хмелевская С. С., Кононенко Л. А., Материалы I съезда фармацевтов Казахстана, Алма-Ата, 1975, 189.—5. Каленюк Т. Г., Автографат диссертации на соискание ученой степени канд. фарм. наук, Львов, 1972.—6. Кириченко Л. О., Фармацевтический журнал, 1966, № 4, 43—47.—7. Пиняжко Р. М., Каленюк Т. Г., Методы УФ спектрофотометрии в фармацевтическом анализе, Киев, «Здоров'я», 1976, 63.

Надійшла 29. XI 1975 р.

ANALYSIS OF COFFEINE-BENZOATE SODIUM, PHENOBARBITAL, DIPHENIN AND BROMISOVAL IN MULTICOMPONENT DRUG FORMS

O. L. GROM, A. V. ZNAYEVSKA and S. D. SHKOLNIK  
Lviv Medical Institute

SUMMARY

A qualitative and quantitative analysis has been worked out of a mixture containing caffeine-benzoate sodium, phenobarbital, diphenin, bromisoval and sodium tetraborate. Bromisoval was quantitatively determined argentometrically the content of phenobarbital, diphenin and caffeine-benzoate sodium was determined spectrophotometrically at excessive wave-length.

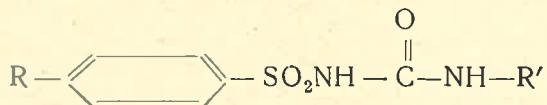
УДК 615.357.074:535.243

УФ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЦИКЛАМІДУ

С. Г. СОЛОМОНОВА, Л. З. ДВОРНИЦЬКА

Запорізький медичний інститут, Львівський медичний інститут

У терапії цукрового діабету широке застосування знайшли сульфамідні препарати загальної формулі (1—3)

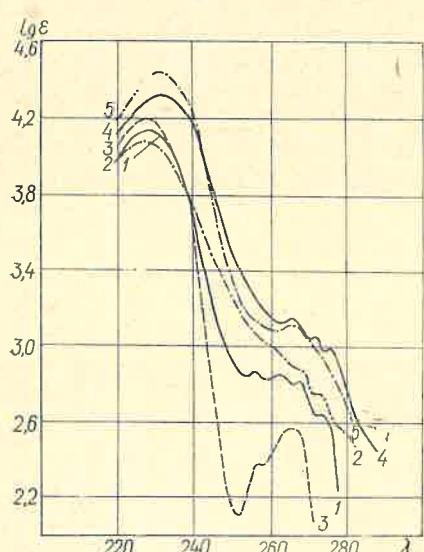


В молекулі цикламіду  $R=\text{CH}_3$ ,  $R'=\text{циклогексил}$ , тобто він є  $N-(4\text{-метилбензольсульфоніл})-N''\text{-циклогексилсечовиною}$ .

Згідно з ФС 42 № 369-72 цикламід кількісно визначають прямим титруванням спиртового розчину препарату 0,1 н. розчином йодного настру, оскільки в молекулі цикламіду міститься сульфамідна група кислого характеру. Однак метод кислото-основного титрування є неспецифічним і малочутливим. Описання інших методів кількісного визначення препарату в доступній літературі нами не знайдено. Тому ми поставили собі за мету розробити методику кількісного спектрофотометричного визначення препарату.

УФ спектри вбирання цикламіду в етанолі та 0,1 н. розчині йодного настру характеризуються двома смугами: високоінтенсивною короткохвильовою з максимумами при 227—229 нм і малоінтенсивною середньохвильовою коливальною структури в межах  $\approx 250$ —260 нм (рис.).

Порівняння спектрів вбирання цикламіду із спектрами *n*-толуол-сульфосечовини, хлоцикламіду-*N*-(4-хлорбензольсульфоніл)-*N''*-циклогексил сечовини показує їх подібність. Циклогексильний радикал не змінює характеру вбирання через специфіку його електронної будови — відсутність хромофору і спряження з залишком сечовини.



УФ спектри вбирання цикламіду і модельних речовин:

1 — цикламіду в етанолі, 2 — цикламіду в 0,1 н. розчині йодного настру, 3 — *n*-толуол-сульфосечовини в етанолі, 4 — хлоцикламіду в етанолі, 5 — *n*-хлорбензольсульфосечовини в етанолі.

Походження середньохвильової смуги в досліджуваних сполук можна віднести за рахунок локального збудження  $\pi \rightarrow \pi^*$  електронів фенільного ядра.

Короткохвильова смуга вбирання зумовлена переносом електронів з бензольного кільця на електроноакцепторну сульфогрупу. Підтвердженням цього є той факт, що введення електронодонорного атома хлору сприяє переносу електронів у даному хромофорі, що проявляється в батохромному зміщенні максимуму цієї смуги на 4—5 нм у хлоцикламіді і *n*-2-хлорбензолсульфосечовині.

В результаті проведеного вивчення УФ спектрів вбирання цикламіду як аналітичний ми брали чітко окреслений високоінтенсивний максимум короткохвильової смуги при 229 нм (етанол) і 227 нм (0,1 н. розчин ідкого натру).

Нами вивчено залежність інтенсивності вбирання цикламіду від концентрації, вивчено межі підпорядкування препарату основному закону світловбирання, розраховано величини питомих показників вбирання, на основі чого розроблено методики спектрофотометричного визначення цикламіду. Результати проведених досліджень наведено в таблиці 1.

Таблиця 1  
Спектрофотометрична характеристика цикламіду

Розчинник	Довжина хвилі, нм	Межі концентрації, мг/100 мл	Метрологічні дані.				
			$\bar{X}$	$\sigma \pm$	$\sigma_{\bar{X}} \pm$	$I_{0,95} \pm$	$A \pm$
Етанол 0,1 н. розчин ідкого натру	229	0,6—2,0	454,42	1,98	0,70	1,98	0,37
	227	0,8—2,8	384,70	2,98	1,21	3,16	0,82

#### Методика спектрофотометричного визначення цикламіду в препараті

Точну наважку цикламіду (блізько 0,02 г) розчиняють в етанолі або 0,1 н. розчині ідкого натру в мірній колбі на 100 мл і доводять до мітки відповідним розчинником. 1 мл етанольного і відповідно 2 мл лужного розчину препарату вносять у мірну колбу на 25 мл (або 50 мл для лужного розчину), доводять до мітки використаним розчинником, перемішують і спектрофотометрють при 229 нм (етанол), 227 нм (0,1 н. розчин ідкого натру).

#### Методика спектрофотометричного визначення цикламіду в таблетках

Для визначення цикламіду в таблетках згідно з ФС № 392-72 було виготовлено штучну суміш такого складу:

Цикламіду 0,25 г  
Допоміжних речовин (тальк, крохмаль)  
до одержання таблетки вагою 0,3 г

Точну наважку таблеткової суміші (блізько 0,03 г) вносять в мірну колбу на 100 мл і ретельно збовтують з етанолом 5—7 хв., доводять до мітки етанолом. 1 мл одержаного розчину (після відстоювання) вміщують у мірну колбу на 25 мл, доводять до мітки, перемішують і спектрофотометрють при 227 нм.

Результати кількісного визначення цикламіду в препараті і таблетках наведені в таблиці 2.

Таблиця 2  
Результати кількісного визначення цикламіду в препараті і таблетках

Об'єкт аналізу	Розчинник	Довжина хвилі, нм	Метрологічні дані				
			$\bar{X}$	$\sigma \pm$	$\frac{\sigma}{\bar{X}} \pm$	$t_{0.95}$	$A \pm$
Цикламід, препарат	етанол 0,1 н. розчин йодного натру	229	100,07	1,07	0,48	1,24	1,24
		227	99,79	2,04	0,83	2,16	2,17
Таблетки (штучна суміш)	етанол	229	99,49	2,89	1,29	3,35	3,37

## ВИСНОВКИ

1. Цикламід характеризується двома смугами вибрання.
2. Методика кількісного визначення цикламіду з використанням УФ спектрофотометрії, що ґрунтуються на вимірюванні екстинкції при 229 нм (етанол) і 227 нм (0,1 н. розчин йодного натру), дає достатньо точні результати.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Зубенко В. Г., Материалы I съезда фармацевтов Узбекистана, Ташкент, «Медицина», 1975, 253.—2. Шкурко В. К., Структура и механизм действия физиологически активных веществ, Материалы докл. республ. конф., Киев, «Здоров'я» 1972, 55.—3. Ялинский М. Д., Дворкина М. Л., Реф. информация, серия Химико-фарм. пром., ЦБНТИ, М., 1973, вып. 3, 3.

Надійшла 5. VII 1976 р.

## UV-SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF CYCLAMIDE

S. G. SOLOMONOVA, L. Z. DVORNITSKA  
Zaporozhye Medical Institute, Lviv Medical Institute

## SUMMARY

A study is presented of the cyclamide UV absorption spectra and on this basis a method has been worked out of spectrophotocolorimetric quantitative determination of the agent in ethanol and 0.1 N caustic soda at  $\lambda_{max}$ —229 nm and 227 nm and tablets of cyclamide (ethanol).

УДК 614.27:616.053.2

## ДО ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ АПТЕКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ДІТЕЙ

H. I. СІНГАЛЕВИЧ, Л. Т. КОЛОМІЄЦЬ, Г. С. ЛУЧКА  
Львівський медичний інститут, аптекоуправління Львівського обласного відділу охорони здоров'я

З метою поліпшення охорони здоров'я населення нашої країни здійснено ряд заходів, серед яких належну увагу приділено охороні материнства і дитинства. Зростання кількості лікувально-профілактичних закладів для дітей, збільшення кількості медичних спеціалістів, що охороняють здоров'я дітей, вимагає пошуку нових форм роботи аптечних установ для високоефективного забезпечення лікарськими засобами дітей.

У затвердженіх ХХV з'їздом КПРС «Основних напрямах розвитку народного господарства СРСР на 1976—1980 роки» вказано на необхідність значно збільшити випуск готових лікарських форм для дітей, а разом з тим поліпшити організацію їх лікарського забезпечення. Останнє зобов'язує фармацевтичних працівників приділити цій справі належну увагу.

Питанням дослідження і пошуку нових шляхів та методів забезпечення дітей лікарськими засобами присвячено роботи багатьох авторів (1, 2, 9—16).

Метою нашої роботи було вивчити доцільність організації в місті Львові на базі однієї з виробничих аптек спеціалізованої аптеки лікарських засобів для дітей. На наш погляд, таку аптеку доцільно організовувати лише у великих містах, у центральній частині яких сконцентровано значну кількість аптек. Крім того, спеціалізованою аптекою має стати та, в практиці якої виявиться найбільша кількість відпущених для дітей ліків.

Необхідну кількість аптек для здійснення в них вибіркового спостереження за надходженням рецептів на лікарські засоби для дітей ми визначали за формулою (7)

$$n = \frac{N}{\frac{(k)^2}{(t)^2} + 1}; \text{ де}$$

$n$  — кількість вибірки,

$N$  — кількість аптек у центральній частині міста (10 аптек),

$k$  — ступінь точності, прийнятий 0,3,

$t$  — показник імовірності, рівний 2.

Вибіркове спостереження було проведено на базі восьми аптек (II і III категорій), розміщених у центральній частині міста. Вибірку й аналіз амбулаторної рецептури робили згідно із складеною нами методикою. На протязі трьох днів кожної декади місяця (січень — грудень 1974 р.) ми відбирали рецепти на лікарські засоби для дітей, групували їх та статистично обробляли. Результати аналізу відібраної рецептури наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Структура амбулаторної рецептури для дітей на підставі вибіркового спостереження

№ аптек	Кількість відібраних рецептів	З них індивідуального виготовлення				Готові лікарські засоби					
		кількість одиниць	%	пітома вага лікарських форм у рецептурі (в %)				кількість одиниць	%	пітома вага (в %)	
				рідкі	сухі	м'які	модельовані			таблетковані	ампульовані розчини
1	1450	1256	86,6	83,3	12,5	2,1	2,1	194	13,4	75,2	24,8
4	650	536	82,4	72,2	17,7	5,9	4,2	114	17,6	88,5	11,5
12	4156	3106	74,7	77,4	17,8	2,7	2,1	1050	25,3	72,5	27,5
14	3336	2702	81,0	77,3	16,6	2,1	4,0	634	19,0	88,0	12,0
18	1781	1671	93,82	83,3	11,7	1,5	3,5	110	6,6	61,8	38,0
21	1668	13,81	82,8	80,2	13,9	3,2	2,7	287	17,2	75,9	24,1
22	2017	1570	77,8	81,1	14,8	2,3	1,8	447	22,2	79,8	20,2
24	2882	2405	83,4	75,5	15,5	2,4	6,4	477	16,6	73,3	26,7
—	17940	14627	81,5	78,9	14,5	3,1	3,5	3313	18,5	77,2	22,8

Як видно з даних, наведених в таблиці 1, рівень індивідуальних рецептів у відібраній їх сукупності в середньому становить 81,5%, а на готові лікарські засоби — лише 18,5%. За структурою лікарських форм індивідуальна рецептура поділяється так (табл. 1): 78,9% ста-

новлять рідкі лікарські форми для внутрішнього і зовнішнього застосування, 14,5% — сухі лікарські форми, в основному дозовані порошки, присипки, 3,1% — модельовані лікарські форми. З готових лікарських засобів у середньому 77,2% припадає на таблеткові форми, 22,8% — на розчини для ін'екцій в ампулах.

Оскільки ліки індивідуального виготовлення становлять в лікарській рецептурі для дітей значну питому вагу (81,5%) і їх виготовлення є трудомістким виробничим процесом, ми прийняли цей вид рецептури за основу для дальших досліджень.

Для визначення узагальнюючих показників, що характеризують рівень індивідуальної рецептури для дітей в усій індивідуальній рецептурі аптек, було використано статистичний метод (5,8). Одержані результати наведені в таблиці 2.

Таблиця 2  
Статистична обробка даних вибіркового спостереження

№ аптек	Кількість індивідуальних рецептів за рік N	З них відібрано рецептів за рік n	У т. ч. рецептів для дітей a	Кількість рецептів у %		Дисперсія альтернативної ознаки	μ %	Δ % (t=3)	Варіабельність рівня індивідуальної рецептури для дітей у %	
				для дітей ω	для дорослих (1-ω)					
1	49 300	14 685	1256	8,55	91,45	781,89	0,23	0,69	7,86—9,24	
4	25 300	7 648	536	7,00	93,00	651,00	0,29	0,87	6,13—7,87	
12	28 600	9 883	3106	31,42	68,58	2154,68	0,46	1,40	30,02—32,82	
14	46 100	12 949	2702	20,86	79,14	1650,86	0,36	1,08	19,78—21,94	
18	43 600	13 153	1671	12,70	87,30	1108,71	0,29	0,87	11,83—13,57	
21	31 000	8 825	1381	15,64	84,36	1319,39	0,38	1,14	14,50—16,78	
22	31 100	9 443	1570	16,62	83,38	1385,77	0,38	1,14	15,48—17,76	
24	95 600	28 697	2405	8,38	91,62	767,77	0,16	0,48	7,90—8,86	
середнє з результатів										
	Σ	350 600	105 283	14627	13,89	86,11	1196,08	0,11	0,33	13,78—14,00

Як видно з даних, наведених в таблиці 2, найвищий рівень індивідуально виготовлених рецептів для дітей було відмічено в аптеках № 12 (від 30,02% до 32,8%) і № 14 (від 19,8% до 21,9%), що можна пояснити близьким розміщенням лікувально-профілактичних закладів дитячого профілю. Шляхом дальших розрахунків встановлено, що в середньому частина індивідуальних рецептів для дітей в усій індивідуальній рецептурі аптек коливається в межах від 13,8% до 14,0%.

Щоб оцінити, на скільки дані вибіркового спостереження достовірно характеризують визначену долю індивідуальних рецептів для дітей в усій індивідуальній рецептурі аптек, ми застосували метод розрахунку необхідного числа вибірки, що використовується в математичній статистиці (6). Розрахунок проводили за формулою

$$n = \frac{N \cdot t^2 \cdot \omega \cdot (1-\omega)}{N \cdot \Delta^2 + t^2 \cdot \omega \cdot (1-\omega)}, \text{де}$$

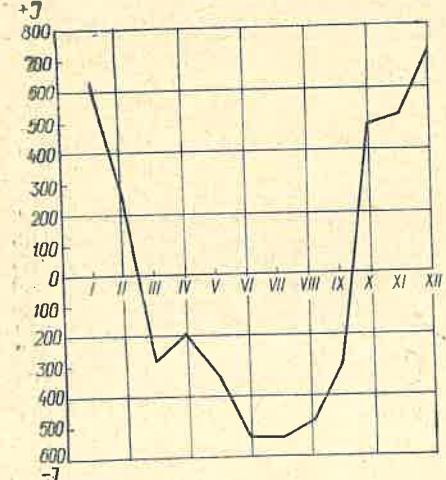


Рис. 1. Крива сезонних коливань надходження рецептів на лікарські засоби для дітей.

n — необхідна величина вибірки,  
N — об'єм генеральної сукупності,  
t — коефіцієнт довір'я (3),  
ω — доля даних рецептів у відібраній сукупності,  
Δ — гранична помилка вибірки.

Одержані результати (75 439 одиниць рецептів) підтверджують, що взята величина вибірки є відповідною для розв'язання поставленого завдання.

На підставі результатів проведеного дослідження ми внесли пропозицію про організацію на базі аптеки № 12 міста Львова спеціалізованої аптеки лікарських засобів для дітей. Нашу пропозицію прийнято аптечним управлінням Львівського облвиконкуму і впроваджено в практику.

В обов'язок спеціалізованої аптеки входить не лише забезпечення дітей специфічними для педіатричної практики лікарськими засобами, але і виконання функцій методично-інформаційного центру. Методично-інформаційна діяльність спеціалізованої аптеки має важливе значення, тому що дія лікарських засобів в організмі дитини зумовлена багатьма факторами, на які належить звернути увагу при виписуванні та виготовленні ліків дітям. В умовах спеціалізованої аптеки можна докладно вивчити періодичність повторюваності окремих рецептурних прописів для дітей з тим, щоб рекомендувати їх для попередньої заготовки у вигляді готових лікарських форм.

Проведене на протязі року вибіркове спостереження за надходженням в аптеки рецептів для дітей дало можливість простежити за зміною їх кількості залежно від сезону. Визначення сезонних коливань проводили шляхом обчислення індексу сезонності, тобто відношення величини рецептів за означений місяць до середньомісячної їх кількості (1219 рецептів). Показники індексів сезонності показані на рис. 1.

Як видно з рис. 1, сезонна «хвиля» досягає максимуму в першому і четвертому кварталах року і мінімально спадає у весняно-літній період. Отже, сезонність впливає на ритм роботи аптек і це необ-

ШТАМП  
МЕДИЦИНСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Ф. И. О. РЕБЕНКА \_\_\_\_\_  
ВОЗРАСТ \_\_\_\_\_ ВЕС \_\_\_\_\_  
ДАТА \_\_\_\_\_  
Ф. И. О. ВРАЧА \_\_\_\_\_

Rp. \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

МЕСТО ДЛЯ ТАКСИРОВКИ

M. P.  
Подпись врача \_\_\_\_\_

Рис. 2. Зразок рецептурного бланка на лікарські засоби для дітей.



Рис. 3. Зразок аптечної сигнатури на лікарський засіб для дитини.

хідно брати до уваги при складанні квартальних планів господарсько-фінансової діяльності аптеки.

Актуальним є також питання раціонального оформлення рецептурних бланків і аптечних сигнатур на лікарські засоби для дітей. В діючих положеннях про виписування рецептів на ліки для амбулаторних хворих\* та оформлення лікарських засобів, виготовлених в аптеках,\*\* і в проведених у цьому плані наукових дослідженнях (3, 4) не передбачено спеціальних вимог у випадку, коли це стосується пацієнтів дитячого віку.

Ми опрацювали зразки рецептурного бланка й аптечної сигнатурі (рис. 2, 3), в яких символічне зображення силуету голівки дитини несе основне інформаційне навантаження. Такий візуальний спосіб сигналізації підвищує відповідальність та зосереджує увагу як лікаря, так і фармацевта.

Організація спеціалізованої аптеки для забезпечення лікарськими засобами дітей є новим вкладом у виконання одного з важливих державних завдань, яким є охорона здоров'я дітей в нашій країні.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Абдувахабов К. Р., Ушбаев К. У., Здравоохранение Казахстана, 1974, № 6, 9. — 2. Винокуров Г. А. Материалы научно-практической конференции врачей, посвященной 98-ой годовщине со дня рождения В. И. Ленина, Ульяновск, 1968, 147. — 3. Грибоедова А. В., Фармация, 1973, № 2, 15. — 4. Грибоедова А. В., Янхонен Э. Н., там же, 1973, № 4, 75. — 5. Дружинин Н. К., Выборочный метод и его применение в социально-экономических исследованиях, М., «Статистика», 1970, 77. — 6. Маркович Э. С., Курс высшей математики с элементами теории вероятности и математической статистики, М., «Высшая школа», 1972, 318. — 7. Плохинский Н. А., Биометрия, Новосибирск, 1961, 43. — 8. Рязов Н. Н. и др., Статистика, М., 1966, 96. — 9. Тенцова А. И., Ажгихин И. С., Фармация, 1970, № 3, 80. — 10. Тенцова А. И., Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора фарм. наук, М., 1971. — 11. Черномашенцова Н. П., В кн.: Некоторые вопросы современной фармации, М., Труды I ММИ им. И. М. Сеченова, 1968, 15. — 12. Черномашенцова Н. П., Тольцман Т. И., там же, 58. — 13. Черномашенцова Н. П., Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фарм. наук, М., 1970. — 14. Черномашенцова Н. П., Тольцман Т. И., Материалы научно-практической конференции, Тюмень, 1970, 244. — 15. Черномашенцова Н. П., В кн.: Актуальные проблемы экономики и организации фармацевтического дела, Материалы научной конференции, М., 1973, 56. — 16. Чернявский С. В., Фармацевтичний журнал, 1976, № 1, 59.

Надійшла 18.VIII 1976 р.

#### ORGANIZATION OF SPECIALIZED PEDIATRIC PHARMACIES

N. I. SINGALEVICH, L. T. KOLOMIYETS, G. S. LUCHKA  
*Lvov Medical Institute, Lvov Regional Pharmacy Administration*

#### SUMMARY

Organization of specialized pediatric pharmacies is considered the best method of medicinal service to children.

A selective study indicates that in the city of Lvov 81.5% of prescriptions for children are destined for individual preparation and only 18.5% constitute ready forms. It was found that the mean level of individual prescriptions for children varies from 13.78% to 14.00% among all other individual prescriptions. Seasonal requirements in medicinal agents were studied. A special prescription form for pediatric medicines was designed.

\* Наказ МОЗ СРСР № 24 від 21.I 1959 р. «Правила виписування рецептів на ліки для амбулаторних хворих».

\*\* Наказ МОЗ СРСР № 583 від 19.VII 1972 р. «Про затвердження єдиних правил оформлення ліків, виготовлених в аптеках».

## З досвіду роботи

УДК 615.322

### ПРО МОЖЛИВОСТІ ЗАГОТИВЛІ ДИКОРОСЛОЇ ЛІКАРСЬКОЮ СИРОВИНОЮ У ЧЕРНІГІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Н. В. КОВАЛЕНКО, Н. Н. СЛОБОДЯНЮК, Ю. В. БАРТОЛОМЄЄВ

Запорізький медичний інститут

В «Основних напрямах розвитку народного господарства на 1976—1980 роки», затверджених ХХV з'їздом КПРС, у десятій п'ятирічці передбачається повне задоволення потреби населення і лікувально-профілактичних закладів у лікарських засобах та виробах медичної техніки (6). Проте до цього часу в аптечну мережу лікарська рослинна сировина і препарати з неї надходять в недостатніх кількостях (4). Тому вишукування можливостей більш повного задоволення потреби в лікарських рослинах є актуальним і вимагає всебічного вивчення і дальших практичних заходів з боку організаторів аптечної справи. При цьому головне значення має правильне визначення кількості лікарської рослинної сировини, необхідної для задоволення потреби населення і лікувально-профілактичних закладів (7). Такі розрахунки проводяться безпосередньо працівниками торгових відділів Головного й обласних аптечних управлінь УРСР.

Джерелами одержання лікарської рослинної сировини є поставки від підрозділів В/о «Лікроспром» згідно з виділеними фондами, заготовки, що провадяться аптечними установами, і закупки в інших організаціях, що займаються заготівлею лікарської рослинної сировини.

У зв'язку з недостатнім задоволенням заявок Головного аптечного управління УРСР на лікарську рослинну сировину організація заготівлі і закупок її, що проводиться аптечними управліннями, має важливе значення (5).

Україна є одним з основних центрів заготівлі лікарських рослин у Радянському Союзі. Тут заготовляється близько 40% від усієї лікарської рослинної сировини (1—3, 8). Важливе місце у збиранні лікарських рослин займає Чернігівська область. На її долю припадає 13—14% усіх заготівель Української РСР. За даними Д. С. Івашіна і Л. Г. Бутенко (1974 р.) можливий обсяг заготівель на території цієї області становить 1000—1400 тонн дикорослої лікарської рослинної сировини, у той час як заготовляється щороку від 35 до 50% від вищезазначеної кількості (2).

Таблиця 1

Узагальнені дані про заготівлю сировини дикорослих лікарських рослин за період 1970—1974 pp. по трьох заготівельних організаціях Чернігівської області

Рік	Кількість лікарських рослин (в т, повітряно-суха сировина), зібраних							
	облспоживспілкою		управлінням лісового господарства		аптечним управлінням		усього по області	
	по області	по республіці	по області	по республіці	по області	по республіці		
1970	358,40	2760	13,59	323	23,50	695	395,49	
1971	383,03	2750	55,60	469	27,03	839	465,66	
1972	492,01	2942	79,49	625	27,13	864	598,63	
1973	455,58	2973	119,20	872	26,80	1204	601,58	
1974	393,89	3121	155,25	896	28,9	1006	578,04	
Усього:	2082,91	14546	423,13	3185	133,36	4608	2639,40	
в т	79		16		5		100	
в %								

Нами проведено аналіз заготівлі сировини дикорослих лікарських рослин у Чернігівській області за період з 1970 до 1974 року. Заготівлюю лікарської рослинної сировини в області займається три організації з своїми підрозділеннями — аптечне управління, облспоживспілка й управління лісового господарства і лісозаготівель. Узагаль-

Таблиця 2

Асортимент і обсяг заготівлі сировини дикорослих лікарських рослин Чернігівської області за період 1970—1974 рр.

Назва рослини	Вид сировини	Кількість заготовлених лікарських рослин (в т, по- вітряно-суха сировина) у роки:				
		1970	1971	1972	1973	1974
Алтея лікарська	корінь	0,220	0,221	0,13	0,084	0,090
Барвінок малий	трава	1,494	1,697	0,478	1,039	0,917
Береза бородавчаста	броньки	9,445	24,874	21,712	21,361	17,430
Бодяга	річкова губка	1,183	0,332	0,277	0,180	0,026
Бобівник	лист	6,565	0,822	9,989	16,443	10,441
Бузина чорна	квітки	0,957	2,077	1,501	1,520	1,854
Валеріана лікарська	плоди	0,842	0,885	1,057	1,150	1,443
	кореневище з коренями	0,239	0,414	0,347	0,184	0,163
Вільха сіра	супліддя	1,354	1,395	2,763	1,496	1,705
Волошка синя	квітки	0,183	0,068	0,004	0,003	0,012
Водяний перець	трава	0,264	0,219	1,492	0,636	1,368
Глід криваво-червоний	квітки	0,183	0,143	0,076	0,234	0,424
	плоди	0,154	0,424	1,028	3,384	0,542
Горицвіт весняний	трава	0,013	0,019	1,431	0,014	0,012
Грицики	»	0,089	0,244	0,203	0,638	0,700
Дуб звичайний	кора	31,466	38,294	65,836	102,075	162,471
Звіробій звичайний	трава	12,139	23,182	12,505	11,543	33,214
Золототисячник	»	1,766	1,605	0,422	2,126	0,592
Зубровка	корінь	23,331	28,704	29,059	56,163	87,744
Калина звичайна	кора	0,108	0,251	0,195	0,056	0,141
Конвалія травнева	трава	0,328	0,667	0,191	0,450	0,273
	лист	0,851	1,009	1,343	1,364	0,809
	квітки	0,566	0,576	0,521	1,084	1,039
Кропива дводомна	лист	0,747	0,415	0,406	0,540	0,364
Крушина ламка	кора	2,533	5,096	5,481	6,682	5,042
Лепеха болотяна	кореневище	103,494	163,910	203,123	212,005	140,991
	очищене					
	кореневище неочищене	0,097	0,039	—	0,002	0,031
Липа серцелиста	квітки	19,930	3,291	8,215	5,803	2,489
Материнка звичайна	трава	0,657	0,318	0,295	0,073	0,140
Перстач прямостоячий	кореневище	0,060	0,037	0,844	0,186	0,257
Пижмо звичайне	квітки	1,230	0,712	0,615	0,676	0,763
Підбіл	лист	0,433	0,646	0,518	1,614	1,066
Плаун булавовидний	спори	4,338	4,858	4,427	2,495	10,548
Подорожник	лист	14,434	11,995	8,313	8,601	8,717
Полин гіркий	трава	0,564	0,431	0,296	0,317	1,460
Ромашка аптечна	квітки	0,030	0,044	0,019	0,123	0,136
Собача кропива п'яти- лопатева	трава	0,324	0,436	0,189	0,581	0,497
Сосна звичайна	броньки	0,910	1,049	1,295	2,280	1,762
Смородина чорна	плоди	6,626	5,780	6,713	7,922	6,910
Спориш	трава	1,703	3,055	10,251	1,561	3,919
Тисячолисник	»	2,602	2,821	3,754	4,705	2,458
Хвощ польовий	»	2,519	31,073	19,505	15,659	8,448
Фіалка триколірна	»	2,057	0,861	0,650	1,621	1,934
Цмин піщаний	квітки	20,875	18,844	12,494	21,182	18,272
Чебрець	трава	5,002	14,972	17,918	0,998	3,279
Чага	березовий гриб	0,207	0,032	0,116	0,102	0,103
Чемеріца біла	кореневище	0,823	1,760	0,711	0,091	0,050
Череда трироздільна	трава	50,506	31,655	78,947	140,830	27,867
Чистотіл великий	»	0,400	0,544	1,071	0,957	0,918
Шипшина	плоди	0,816	1,287	0,892	3,208	2,793

нсні дані про збирання дикорослої лікарської рослинної сировини по кожній організації наведено в таблиці 1.

З даних, наведених в таблиці 1, видно, що з року в рік заготівля лікарських рослин має тенденцію до зростання. Так, у 1974 році всього по області було заготовлено 578,04 тонни лікарської рослинної сировини, що на 182,44 тонни перевишило заготівлю 1970 року. За досліджуваний період заготовлено 2639,40 тонни лікарської рослинної сировини, 79% від цієї кількості припадає на долю облспоживспілки, 16% — на лісові господарства і лише 5% на аптечне управління. Номенклатура і кількість сировини заготовлених дикорослих лікарських рослин наведені в таблиці 2. В цю таблицю не включені дані по таких видах лікарських рослин, як лист смородини, малини, м'яти, алтеї, ягоди жостеру, горобини і пагони омели, що заготовляються нерегулярно і в незначних кількостях, а також кукурудзяні приймочки і насіння гарбуза, що заготовляються щороку у великих кількостях, але не відносяться до дикорослих.

За досліджуваний період щорічно у великих кількостях заготовлялися такі види лікарських рослин, як кореневище лепехи болотяної, трава тисячолисника, хвоща польового, череди, звіробою, чебрецю, спориш; лист бобівника трилисного, подорожника; кора дуба; квітки цмину, липи; плоди чорної смородини; спори плауна булавовидного.

Проведені дослідження показали, що найінтенсивніше велася заготівля сировини дикорослих лікарських рослин у таких районах Чернігівської області: Городнянському (трава тисячолисника, череди, хвоща польового; березові бруньки, кора крушини, дуба; квітки цмину; лист подорожника; спори плауна булавовидного); Ічнянському (трава тисячолисника, череди, звіробою; лист подорожника, бобівника трилисного; квітки липи); Прилуцькому (трава тисячолисника, череди, звіробою; кореневище лепехи болотяної, лист подорожника, бобівника трилисного; квітки цмину); Козелецькому (трава тисячолисника, череди, золототисячника, звіробою, хвоща польового, спориша, чебрецю; квітки цмину); Корюківському (березові бруньки, кора крушини, спори плауна, кора дуба); Щорському (кореневище лепехи болотяної, березові бруньки, трава череди, золототисячника, хвоща польового; кора крушини, квітки цмину); Чернігівському (кореневище лепехи болотяної, трава череди, спориша; кора крушини, дуба). В решті районів проводилася заготівля в значних кількостях окремих видів сировини, наприклад, лепехи болотяної — у Борзнянському районі; березових бруньок — в Ріпкинському, Новгород-Сіверському, Коропському районах; плодів чорної смородини — в Куликовському і Менському районах; трави звіробою — в Сосницькому та Семенівському районах.

## ВИСНОВКИ

Проаналізовано стан заготівлі сировини дикорослих лікарських рослин Чернігівської області УРСР за п'ять років (1970—1974 рр.). При цьому виявлено види, збирання яких проводиться в значних кількостях, і зазначено основні райони їх заготівлі.

Підраховано, що 79% усіх заготівель сировини дикорослих лікарських рослин припадає на долю облспоживспілки, 16% — на управління лісового господарства і тільки 5% на долю аптечного управління.

**УДОСКОНАЛЕНІЙ ПРИЛАД ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ АЗОТУ  
В ОРГАНІЧНИХ СПОЛУКАХ**

**A. A. КУЧЕРЯВИЙ**

Контрольно-аналітична лабораторія аптекоуправління  
Полтавського облвиконкому

Описана у Державній фармакопеї СРСР Х видання схема приладу для визначення азоту в органічних сполуках, на наш погляд, має деякі конструктивні недоліки, які впливають на точність методу. Ми пропонуємо дещо удосконалений прилад, який успішно застосовується в практичній роботі Полтавської контрольно-аналітичної лабораторії. Зокрема, нами введено такі удосконалення:

а) трубку колби-пароутворювача, що запобігає викидуванню води, виготовлено не постійного за довжиною перерізу, а з розширенням А над колбою (рис. 1). Об'єм розширеної частини має 50—100 м.м. Для цього може бути використана мірна піпетка без звуженого кінця. Пара, що утворюється при нагріванні колби-пароутворювача, витискуватиме дистильовану воду в розширену частину трубки. Зворотний тиск води з розширеної частини трубки підвищуватиме загальний тиск в усій системі приладу;

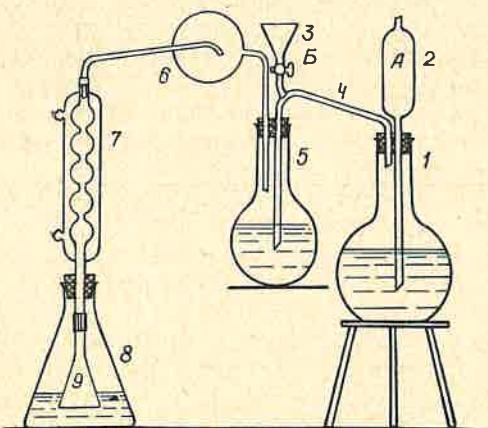


Рис. 1. Схема удосконалого приладу К'ельдаля:

1 — колба-пароутворювач, 2 — розширенна трубка, 3 — лійка з краном, 4 — трійник, 5 — колба реакційна, 6 — бризковловлювач, 7 — водяний холодильник, 8 — колба-приймач, 9 — зворотна лійка.

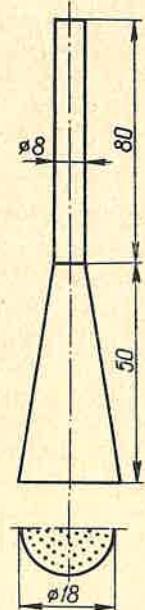


Рис. 2. Скляна лійка, що кріпиться до кінця трубки холодильника.

б) для рівномірного кипіння води в колбу-пароутворювача, при відсутності скляних бусинок, можна додавати свіжопрожарені кусочки фарфору, немзи або кінчики капілярів;

в) паровідвідна трубка в пароутворювача має бути вигнута під кутом близько 100°, що допомагає виключити попадання крапельок води в реакційну колбу і таким чином дозволяє підтримувати в реакційній колбі постійний об'єм;

г) лійка (3) для введення 30% розчину ідкого натру наближена до реакційної колби. Приєднана з допомогою скляного трійника;

д) замість холодильника з правою трубкою використано шариковий холодильник, що гарантує повне охолодження конденсату;

е) до кінця трубки холодильника, що занурена у приймач з роз-

чином борної кислоти, прикріплено скляну лійку з великою кількістю отворів в її розширеній частині (рис. 2). Застосування лійки збільшує поверхню стикання конденсату і, отже, підвищує реакцію зв'язування аміаку.

УДК 614.27

## МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ОБСЛУГОВУВАННЯ СІЛЬСЬКОГО НАСЕЛЕННЯ

В. В. КОРОТКИЙ  
Аптека 482 Слов'янського району Донецької області

Піклуванням партії та уряду оточені трудівники сільського господарства. Аптечні працівники Слов'янського району повсякденно вишукають нові форми і методи роботи, спрямовані на поліпшення обслуговування сільського населення.

Наша аптека здійснює медикаментозне забезпечення трудівників двох колгоспів, а також лікарської амбулаторії та двох фельдшерсько-акушерських пунктів. Щоб задоволити попит населення та зазначених закладів ми систематично вивчаемо їх потреби і вживаємо заходів для забезпечення необхідними ліками, предметами догляду за хворими та іншими виробами медичного призначення. У той час коли більшість трудівників колгоспів знаходиться в полі, обслуговування їх провадиться безпосередньо на робочих місцях. Для цього ми разом з лікарем медичної амбулаторії виїжджаємо в поле, на ферми, зерноток і в час перерви колгоспників організовуємо бесіди з санітарно-гігієнічних питань та продаж медикаментів, мінеральної води та інших виробів, аптечок першої допомоги.

У весняний період наша аптека забезпечила аптечками всі бригади та ферми. Для цього колгоспам було відпущене більш як 100 універсальних і транспортних аптечок. Але оскільки їх склад необхідно систематично поповнювати, при виїздах проводиться перевірка наявності в аптечках асортименту ліків та інших предметів медичного призначення. За погодженням з правлінням колгоспу поповнення асортименту аптечок ми проводимо при їх перевірці. Видані медикаменти або перев'язочні засоби приймаються під звіт старшим працівником по агрегату, про що він розписується у картці. На підставі цієї картки виписується загальна накладна, яка разом з карткою додається до рахунку колгоспу. Таким чином ми без зайвого клопоту для механізаторів та трудівників села забезпечуємо в аптечках постійну наявність необхідних ліків.

Прагнучи досягти кращого обслуговування сільських трудівників, ми за погодженням із сільською Радою депутатів трудящих встановлюємо графік роботи аптеки і аптечних пунктів у більш зручний для населення час. Так, в осінньо-зимовий період аптека працює з 8-ої до 15-ої години з перервою від 12-ої до 13-ої години, а у весняно-літній — з 7-ої години до 14-ої години з перервою від 11-ої до 12-ої. Аптечні пункти працюють за графіком роботи фельдшерсько-акушерських пунктів, причому влітку часи роботи з 7-ої до 11-ої години ранку і увечері з 17-ої до 20-ої години.

Завдяки лікарському забезпечення трудівників села у період посівної та збиральної кампаній безпосередньо на їх робочих місцях, піклуванню про повне задоволення потреб у ліках значно підвищився авторитет аптечних працівників нашої аптеки, які всі свої сили й знання віддають на виконання почесного обов'язку — охорони здоров'я радянської людини.

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 661.185:547.461.2.]074:535.65

### ВИЗНАЧЕННЯ НАЛІДИКСОВОЇ КІСЛОТИ В РІДИНАХ І ТКАНИНАХ ОРГАНІЗМУ ТА В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

А. В. ГАФАРІ, М. М. ТУРКЕВИЧ, Р. В. РУДІЙ  
Львівський медичний інститут

Для вивчення фармакокінетики налідиксової кислоти необхідно розробити метод визначення цього хіміотерапевтичного засобу, який широко застосовується при інфекціях сечових шляхів, холециститах і ентероколітах (1, 2). Налідиксова кислота майже нерозчинна у воді, проте добре розчиняється в метанолі і в 0,1 н. розчині гідроокису натрію, що й було використано для відокремлення препарату від баластних речовин.

Методом найменших квадратів встановлено рівняння калібрувальних кривих (рис. 1 і 2), в межах підпорядкування закону Бера, при відповідних максимумах вбирання:

$$D_{214} = 0,765x + 0,085 \text{ в метанолі, концентрація від } 0,56 \text{ до } 1,40 \text{ мкг/мл}$$

$$D_{255} = 1,079x + 0,018 \text{ в метанолі, концентрація від } 0,12 \text{ до } 1,40 \text{ мкг/мл}$$

$$D_{229} = 0,689x + 0,035 \text{ в } 0,1 \text{ н. розчині гідроокису натрію, концентрація від } 0,18 \text{ до } 1,80 \text{ мкг/мл}$$

$$D_{280} = 1,140x + 0,040 \text{ в } 0,1 \text{ н. розчині гідроокису натрію, концентрація від } 0,18 \text{ до } 1,08 \text{ мкг/мл}$$

$$D_{327} = 0,130x + 0,040 \text{ в } 0,1 \text{ н. розчині гідроокису натрію, концентрація від } 0,32 \text{ до } 1,80 \text{ мкг/мл}$$

$$D_{227} = 0,451x + 0,026 \text{ в } 0,1 \text{ н. розчині гідроокису натрію, концентрація від } 0,18 \text{ до } 1,80 \text{ мкг/мл, де}$$

D — оптична густина розчину налідиксової кислоти при зазначеному максимумі вбирання,  
x — кількість препарату в мк в 1 мл розчину.

Для визначення вільної налідиксової кислоти в крові з 1 мл проби осаджують білки розчином вольфрамату натрію в присутності сір-

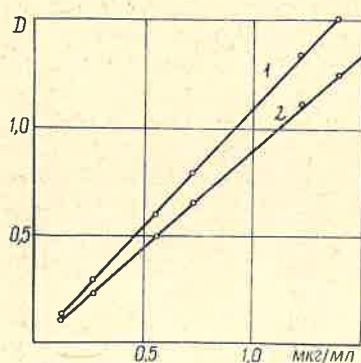


Рис. 1. Калібрувальні криві розчинів налідиксової кислоти в метанолі:

1 — при 255 нм, 2 — при 214 нм.

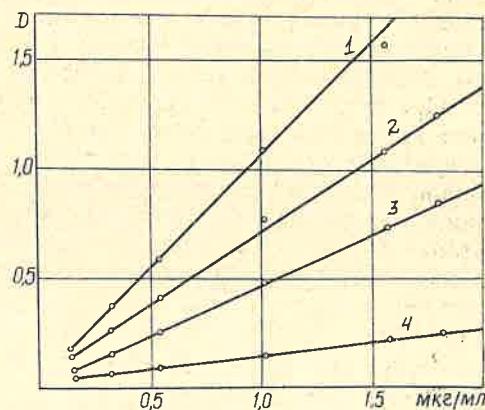


Рис. 2. Калібрувальні криві розчинів налідиксової кислоти в 0,1 н. розчині гідроокису натрію:

1 — при 255 нм, 2 — при 229 нм, 3 — при 327 нм,  
4 — при 280 нм.

чаної кислоти, суміш фільтрують, фільтрат випаровують досуха і залишок екстрагують метанолом. Метанолова витяжка каламутна, тому її після фільтрування випаровують досуха, залишок розчиняють у 5 мл 0,1 н. розчину гідроокису натрію і спектрофотометрють.

Результати дослідів показали, що визначення найдоцільніше проводити при 255 або 327 нм, тому що при 229 нм одержуються завищенні результати внаслідок наявності невеликих кількостей баластних речовин, розчинних в метанолі та лугах, а при 280 нм метод є найменш токсичним у зв'язку з незначною величиною коефіцієнта х.

При вмісті вільної налідикової кислоти в кількості приблизно 0,42 мкг/1 мл крові, метрологічні дані дорівнюють при 255 нм:  $n=11$ ,  $\sigma=0,047$ ,  $\bar{x}=0,014$ ,  $I_{0,95}=\pm 0,032$ ,  $A=\pm 7,2\%$ , при 327 нм:  $n=10$ ,  $\sigma=0,026$ ,  $\bar{x}=0,008$ ,  $I_{0,95}=\pm 0,019$ ,  $A=\pm 4,6\%$ .

Подібні метрологічні дані одержано нами при визначенні вмісту налідикової кислоти в гомогенатах тканин серця, печінки, скелетних м'язів, нирок та мозку.

Для визначення налідикової кислоти в штучних таблетках, що містили по 5 мг препарату, був застосований аналогічний метод його екстракції метанолом і 0,1 н. розчином гідроокису натрію з наступним спектрофотометруванням при 327 нм. При цьому одержано такі результати:  $n=10$ ,  $\bar{X}=5,00 \pm 0,02$  мг,  $\sigma=0,022$ ,  $\bar{x}=0,007$ ,  $I_{0,95}=\pm 0,016$ ,  $A=\pm 0,3\%$ .

Наведені дані показують, що запропонований метод є достатньо точним.

## ВИСНОВКИ

1. Опрацьована методика спектрофотометричного визначення налідикової кислоти в крові, гомогенатах органів та лікарських формах.

2. Визначені рівняння калібрувальних кривих для розчинів налідикової кислоти в метанолі та 0,1 н. розчині гідроокису натрію в межах концентрацій, що відповідають закону Бера.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Зубенко В. Г., Щерба І. А., Фармацевтичний журнал, 1975, 30, № 3, 28.—2. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., 1972.

Надійшло 5.VII 1976 р.

УДК 615.453.2:614.27.002.5

## ПРИЛАД ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ОБ'ЄМОЮ (НАСИПНОЮ) ВАГИ ПОРОШКОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

П. П. ПЕЧЕРСЬКИЙ, П. П. ЛУЦКО  
Запорізький медичний інститут

Об'ємна (насипна) вага є однією з найважливіших технологічних характеристик порошкових лікарських препаратів (1—3). Перш за все величину об'ємної ваги завжди слід брати до уваги при розрахунках та конструкціонні об'ємних порошкових дозаторів, а також у практиці пресування, особливо коли дозування порошків здійснюється об'ємним методом (4, 5).

Для визначення об'ємної ваги лікарських порошків нами був виготовлений з органічного скла прилад, загальний вигляд якого представлений на рисунку. В приладі виключено ручне ущільнення порошку. Рівномірне ущільнення здійснюється в момент висипання порошку з стаціонарної висоти в мірник. За допомогою перехідної муфти прилад може з'єднуватися з електровібратором, що дає можливість визна-

**Результати визначення об'ємної ваги порошків**

Назва препаратів	Об'ємна вага порошків, визначена	
	за допомогою приладу в г/см <sup>3</sup>	за допомогою мірного циліндра в г/см <sup>3</sup>
Аналгін . . . . .	0,33	0,35
Барбітал . . . . .	0,50	0,53
Кофеїн-бензоат натрію . . . . .	0,19	0,21
Натрію гідрокарбонат . . . . .	0,80	0,84
Норсульфазол . . . . .	0,32	0,36
Стрептоцид . . . . .	0,72	0,71
Сульфадимезин . . . . .	0,39	0,36
Фталазол . . . . .	0,38	0,40
Фенacetин . . . . .	0,40	0,37

чати об'ємну вагу утруски порошків. Запропонований пристрій дозволяє одержувати легко відтворювані результати з мінімальною витратою часу.

**Методика визначення об'ємної ваги порошків**

Досліджуваний порошок засипають у бункер над задвижкою 2 (див. рис.). Задвижку повільно витягають з паза мірника 3, і порошок з бункера висипається в мірник. Надлишок порошку в мірнику зрізають задвижкою, вставляючи її в попереднє положення. Бункер знімають з мірника, останній витирають марлею і зважують разом із задвижкою.

З п'яти визначень розраховують середнє значення. Розрахунки об'ємної ваги порошків проводять за формулою

$$\gamma_h = \frac{P_2 - P_1}{V}, \text{ де}$$

$P_2$  — вага мірника з задвижкою і порошком у г,

$P_1$  — вага порожнього мірника з задвижкою у г,

$V$  — об'єм мірника (50 см<sup>3</sup>).

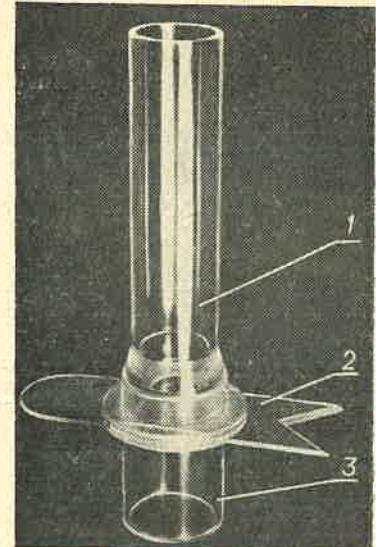
Результати визначення об'ємної ваги порошків за допомогою приладу наведені в таблиці. Для порівняння результатів в таблиці наведені також дані об'ємної ваги цих порошків, визначені в мірному циліндрі за методикою, запропонованою С. А. Носовицькою і Е. Є. Борзуновим (3).

Як видно з даних, наведених в таблиці, величини визначення об'ємної ваги порошків за допомогою приладу і мірного циліндра в ряді випадків мають незначні відхилення.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Барашков С. Г., Сергеева А. Я., Мед. промышл. СССР, 1966, 20, № 12, 37.—2. Егорова В. И., там же, 1964, 8, № 1, 35.—3. Носовицкая С. А., Борзунов Е. Е., там же, 1961, 15, № 12, 29.—4. Носовицкая С. А., Борзунов Е. Е. и др., Производство таблеток, М., «Медицина», 1969.—5. Орлов С. П., Дозирующие устройства, М., «Машиностроение», 1966.

Надійшло 21.VI 1976 р.



## **ЗАОЧНА КОНСУЛЬТАЦІЯ**

### **ДЕЯКІ ПИТАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ПОРОШКОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ**

**Запитання.** Чи можна приготувати добреякісні лікарські форми, застосовуючи певні технологічні прийоми, за нижче наведеними прописами і які строки їх зберігання?

1. Темісалу 0,3  
Папаверину гідрохлориду 0,02  
Дібазолу 0,02  
Еуфіліну 0,15
2. Димедролу  
Папаверину гідрохлориду по 0,03  
Натрію нітрату 0,02  
Кислоти аскорбінової 0,3
3. Фенілсаліцилату  
Резорцину по 0,25
4. Димедролу 0,1 (0,05) (0,03)  
Натрію підрокарбонату 0,3
5. Еуфіліну 0,15  
Кофеїну-бензоату натрію 0,1  
Фенобарбіталу 0,02  
Кислоти аскорбінової 0,2  
Глюкози 0,2
6. Спазмолітину 0,1  
Еуфіліну 0,1  
Амідопірину 0,15  
Димедролу 0,03  
Дібазолу 0,01
7. Еуфіліну 0,15  
Кофеїну-бензоату натрію 0,1  
Димедролу 0,05

**Відповідь.** Порошки за прописом 1 через деякий час після виготовлення зволожуються і стають непридатними до вживання. Якщо до складу порошків ввести один з нижченаведених вологорегуляторів (аеросил марки «А-175», магнію карбонат, підсушений крохмаль) з розрахунку 0,02 г на порошок або еуфілін замінити на відповідну кількість теофіліну (0,12 г на порошок), суміш зберігається без зміни фізичних властивостей на протязі десяти діб.

При виготовленні порошків за прописом 2 має місце швидке зволоження суміші.

*Т. В. ШУМИЛО, Р. С. ШПАК,  
Н. П. ПЕРЕПЕЛИЦЯ, Є. Є. БОРЗУНОВ, О. М. ГРИЦЕНКО,  
Київський інститут уdosконалення лікарів*

#### **ДО УВАГИ ЧИТАЧІВ!**

У «Фармацевтичному журналі» № 2 за 1976 рік, стор. 93 було опубліковано консультацію Р. С. Шпак, Є. Є. Борзунова, Т. В. Шумило, Н. П. Перепелиці «Деякі питання технології та аналізу лікарських форм», в якій поряд з іншими питаннями наведено порядок обробки гумових пробок.

У березні 1976 р. Головне аптечне управління Міністерства охорони здоров'я СРСР надіслало лист про зміни і доповнення до інструкції по виготовленню і зберіганню стерильних розчинів № 133-11/18-156 від 1.III 1976 р., яким і слід керуватися при обробці гумових пробок і аптечного посуду.

Редакція

ші, а згодом порошки забарвлюються в жовтий колір.

Виготовлення порошків з аеросилом марки «А-175» (0,02 г на порошок) або з висушеним крохмалем (0,05 г на порошок) дає можливість зберігати порошки без змін на протязі 10 діб.

Через дві доби після виготовлення порошків за прописом 3 має місце зволоження суміші. Резорцин реагує з фенілсаліцилатом, даючи евтектичну суміш. Якщо інгредієнт розтерти окремо, а потім один з них додати у вигляді наважки, то суміш на протязі шести діб не змінює скіпості.

До складу пропису 4 входять димедрол і натрію підрокарбонат, які при змішуванні дають зволожену суміш. Пояснюються це тим, що в результаті взаємодії димедролу з натрію підрокарбонатом, який має лужну реакцію, при наявності слідів вологи виділяється димедрол-основа маслянистої консистенції, вода та вуглеводний газ. Швидкість реакції залежить від кількісного співвідношення інгредієнтів. Так, якщо в суміші буде 0,1 г димедролу, то через добу вона матиме вигляд липкої маси, якщо 0,05 г, то через добу суміш буде вологою, а якщо 0,03 г, то суміш зволожуватиметься тільки на шосту добу. Щоб запобігти зволожуванню суміші, слід ввести у склад порошку аеросил марки «А-175» (0,03 г на порошок) або відпускати інгредієнти окремо.

Порошки за прописами 5, 6, 7 через добу після виготовлення, зволожуються, а за прописом 5 ще й забарвлюються в жовтий колір. Забарвлення пояснюється утворенням продуктів взаємодії етилендіаміну з дегідроаскорбіновою кислотою, сліди якої завжди є в аскорбіновій кислоті.

Виготовлення порошків за прописами 5, 6 і 7 з аеросилом марки «А-175» (0,03 г на порошок) або заміна еуфіліну еквівалентною кількістю теофіліну (за винятком пропису 5) дає можливість зберігати порошки без змін на протязі 10 діб. Заміна еуфіліну теофіліном (пропис 5) нерациональна, тому що до складу пропису входить фенобарбітал, який з теофіліном утворює важкорозчинну сполуку. З пропису 5 після погодження з лікарем можна також виключити і відпускати окремо еуфілін.

T. В. ШУМИЛО, R. C. ШПАК,

N. P. ПЕРЕПЕЛИЦЯ, Є. Є. БОРЗУНОВ, O. M. ГРИЦЕНКО,

Київський інститут уdosконалення лікарів

## РЕФЕРАТИ СТАТЕЙ, ВМІЩЕНИХ В ЖУРНАЛІ

УДК 547.85.856.859

Синтез и противомикробная активность производных имидазолино(имидазолидино)-пиридин-2-онов и их бензоаналогов. Мазур И. А. «Фармацевтический журнал», 1977, № 2, стр. 69—73.

Разработаны методы синтеза 2, 3, 5, 8 (1)-тетрагидроимидазо-[2, 1-в]пиридин-2,5-диона, 2, 3-дигидроимидазо [1, 2-с] пиридин-2-она, 1, 2, 3, 5-тетрагидроимидазо [2, 1-в] хиназолин-2,4-диона, 2, 3-дигидроимидазо [1, 2-с] хиназолин-2-она, их илиденовых, азометиновых и азопроизводных. Установлены некоторые закономерности взаимосвязи между химическим строением и биологическим действием указанных соединений.

Предложена схема механизма превращения N-(4-хиназолил)- $\alpha$ -аминокарбоновых кислот в 2,3-дигидроимидазо [1,2-с] хиназолин-2-оны.

Библиогр. 10.

УДК 615.33.074:535.243

Спектрофотометрическое определение левомицетина, основанное на приросте оптической плотности щелочных растворов. Медведовский А. А., Ковалчук Т. В. «Фармацевтический журнал», 1977, № 2, стр. 73—77.

Показано, что связанный со сдвигом УФ полосы поглощения прирост оптической плотности щелочных растворов левомицетина при 330 нм подчиняется закону светопоглощения в границах концентрации 5—15 мг%. На этой основе разработан метод определения левомицетина, преимущество которого заключается в возможности количественного определения препарата в присутствии оптически непрозрачных веществ.

Разработано селективное определение левомицетина в лекарственных смесях с фурациллином, рибофлавином, стрептоцидом, натрия бензоатом и сульфацилом натрия.

Табл. 3, библиогр. 11.

УДК 615.21.074:535.243

Анализ кофеина-бензоата натрия, фенобарбитала, дифенина и бромизовала в многокомпонентных лекарственных формах. Гром О. Л., Знаевская А. В., Школьник С. Д. «Фармацевтический журнал», 1977, № 2, стр. 77—80.

Предложен качественный и количественный анализ пятicomпонентной смеси, содержащей кофеин-бензоат натрия, фенобарби-

тал, дифенин, бромизовал и натрия тетраборат. Разработана методика спектрофотометрического количественного анализа фенобарбитала, дифенина и кофеина-бензоата натрия, основанная на измерении оптической плотности щелочных растворов смеси при избыточных длинах волн. Содержание бромизовала определяютargentometrickiy

Табл. 2, библиогр. 7.

УДК 615.357.074:535.243

УФ спектрофотометрическое определение цикламида. Соловонова С. Г., Дворниченко Л. З. «Фармацевтический журнал», 1977, № 2, стр. 80—82.

Измерены УФ спектры поглощения цикламида в этаноле и 0,1 н. растворе едкого натра, установлена взаимосвязь между структурой и характером поглощения и на этом основании разработана методика количественного определения препарата в этаноле при 229 нм, в 0,1 н. растворе едкого натра при 227 нм и таблеток в этаноле.

Рис. 1, табл. 2, библиогр. 3.

УДК 614.27:616.053.2

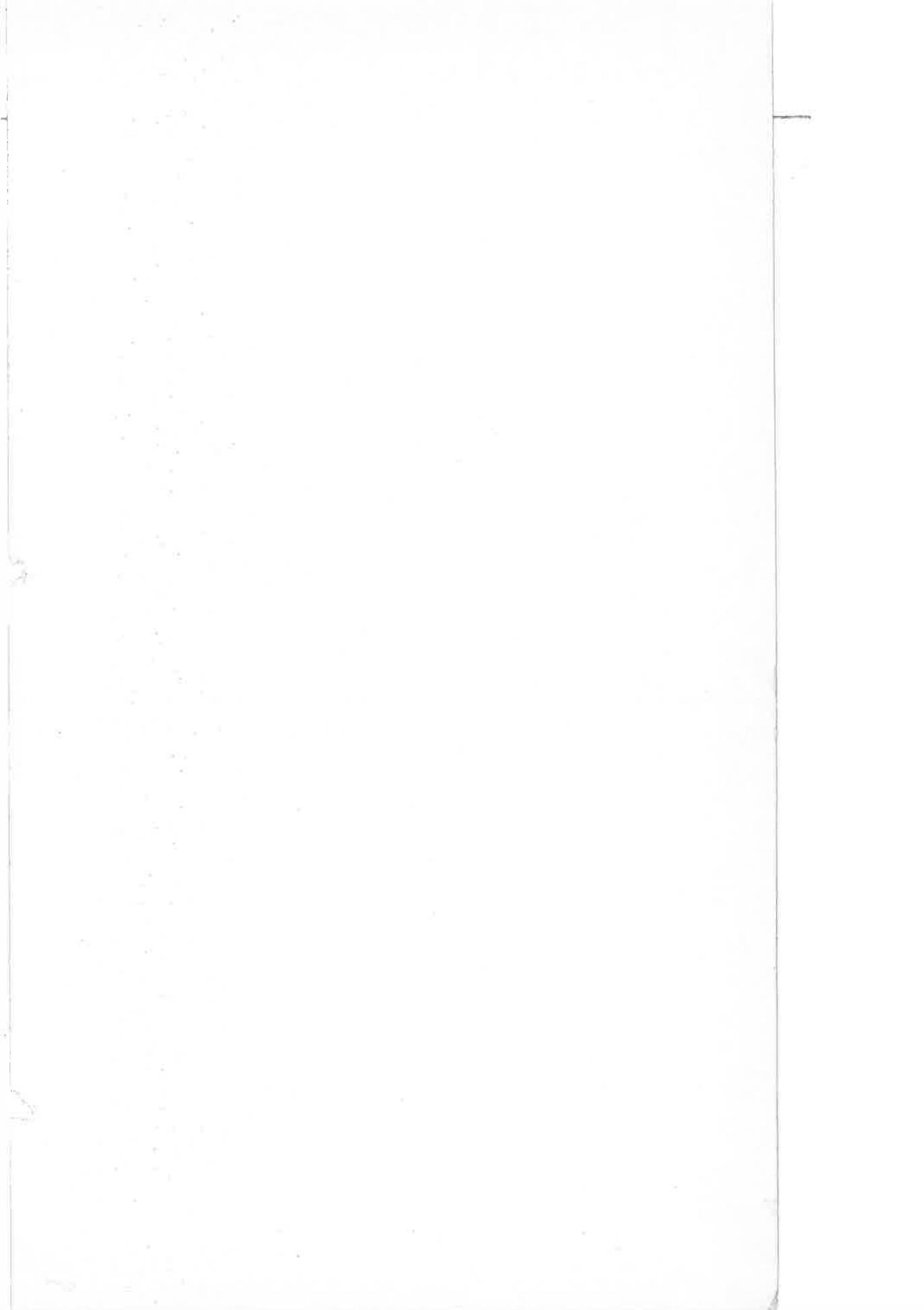
К вопросу организации специализированной аптеки лекарственных средств для детей. Сингалевич Н. И., Коломиец Л. Т., Лучка Г. С. «Фармацевтический журнал», 1977, № 2, стр. 82—86.

Одним из методов дальнейшего улучшения лекарственного обеспечения детей является организация специализированной аптеки для детей. Путем проведенного выборочного наблюдения за поступлением в аптеки г. Львова рецептов на лекарственные средства для детей установлено, что 81,5% из них требуют индивидуального приготовления и только 18,5% — рецептура на готовые лекарственные средства. Анализ структуры индивидуальной рецептуры для детей по лекарственным формам показывает, что жидкие составляют 78,9%, сухие — 14,5%, мягкие — 3,1% и моделированные — 3,5%.

В результате проведенного исследования установлено, что средний уровень индивидуальных рецептов для детей в рецептуре аптек колеблется от 13,78% до 14,00%. Наибольшее количество рецептов для детей оказалось в аптеке № 12 (30,02%—32,82%), последняя реорганизована в специализированную аптеку лекарственных средств для детей.

Отмечена сезонность в количественных изменениях поступления рецептов. Разработан и предложен образец рецептурного бланка и аптечной сигнатуры на лекарственные средства для детей.

Рис. 3, табл. 2, библиогр. 16.



74522