

ISSN 0367-3057

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 · 2002

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

*О.О. ЦУРКАН, д-р фармац. наук, академік МАІ — головний редактор,
О.М. БІЛОВОЛ, д-р мед. наук, А.Л. БОЙКО, Є.Є. БОРЗУНОВ, д-р фармац. наук, В.О. БОРИЩУК, канд. фармац. наук, академік УАНП (заступник головного редактора), В.Г. ВАРЧЕНКО, О.П. ВІКТОРОВ, д-р мед. наук (заступник головного редактора), В.П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, академік ІА України (заступник головного редактора), О.М. ГРИЦЕНКО, д-р фармац. наук, академік МАІ, Б.П. ГРОМОВИК, канд. фармац. наук, Ю.І. ГУБСЬКИЙ, д-р мед. наук, академік УАНП і НАН України, С.І. ДІХТАРЬОВ, д-р фармац. наук, С.М. ДРОГОВОЗ, д-р мед. наук, В.А. ЗАГОРІЙ, канд. фармац. наук, Б.С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, академік АТК України, Р.С. КОРИТЮК, д-р фармац. наук, академік МАІ, В.П. КУХАР, д-р хім. наук, академік НАН України, В.І. ЛІТВІНЕНКО, д-р хім. наук, чл.-кор. ІА України, М.О. ЛОЗИНСЬКИЙ, д-р хім. наук, чл.-кор. НАН України, Н.П. МАКСЮТИНА, д-р хім. наук, Н.Ф. МАСЛОВА, д-р біол. наук, І.І. МАТИЙЧИН, І.Ф. МЕЩИШЕН, д-р біол. наук, Н.І. М'ЯКУШКО (відповідальний секретар), І.М. ПЕРЦЕВ, д-р фармац. наук, М.С. ПОНОМАРЕНКО, д-р фармац. наук, академік МАІ (заступник головного редактора), В.В. ПОСТОЛЬНИК, В.В. РУДЕНКО, К.М. СИТНИК, д-р біол. наук, академік НАН України, О.В. СТЕФАНОВ, д-р біол. наук, чл.-кор. АМН України, О.І. ТИХОНОВ, д-р фармац. наук, академік АНТК України, В.Д. ЧЕРЕДНИЧЕНКО, канд. фармац. наук, В.П. ЧЕРНИХ, д-р хім. та д-р фармац. наук, чл.-кор. НАН України (заступник головного редактора), О.В. ЩЕРБАК, канд. мед. наук*

РЕДАКЦІЙНА РАДА

В.Г. БАБЯК, Н.О. ВЕТЮТНЕВА, д-р фармац. наук, Д.С. ВОЛОХ, д-р фармац. наук, академік МАІ, О.І. ГРИЗОДУБ, д-р фармац. наук, О.П. ГУДЗЕНКО, канд. фармац. наук, М.О. КАЗАРІНОВ, д-р фармац. наук, Т.Г. КАЛИНЮК, д-р фармац. наук, Т.В. КОВАЛЬЧУК, канд. фармац. наук, Ф.А. КОНЄВ, д-р фармац. наук, О.П. ЛАЗАРСВ, д-р біол. наук, А.П. ЛЕБЕДА, канд. с.-г. наук, О.І. ЛУЙК, д-р мед. наук, М.О. ЛЯПУНОВ, д-р фармац. наук, І.А. МАЗУР, д-р фармац. наук, О.Ю. МАКОВЕЦЬКА, канд. біол. наук, Ф.І. МАМЧУР, д-р мед. наук, Б.Л. ПАРНОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, В.В. ПЕТРЕНКО, д-р фармац. наук, Ю.В. ПІДПРУЖНИКОВ, д-р фармац. наук, В.І. ПРОКОПІШИН, д-р фармац. наук, О.І. РУДЕНКО, Л.О. СЕМИКІНА, В.П. СОБОЛЕВСЬКИЙ, А.Л. СЯТИНЯ, В.В. ТРОХИМЧУК, д-р фармац. наук, Ф.П. ТРІНУС, д-р мед. наук, І.С. ЧЕКМАН, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН і АМН України, В.Т. ЧУМАК, канд. хім. наук

Редакційна колегія журналу широко вітає

Державне підприємство

“НАУКОВО-ЕКСПЕРТНИЙ ФАРМАКОПЕЙНИЙ

ЦЕНТР”

МОЗ України

**з 10-річним ювілеєм, завершенням
першого етапу робіт над створенням**

Державної фармакопеї України

**і зичить колективу Центру міцного
здоров’я, благополуччя та подальших
творчих успіхів.**

Міністерство охорони здоров'я України • Українська фармацевтична академія
• Державний науковий центр лікарських засобів • Об'єднання «Укрфармація»
• Комітет з медичної та мікробіологічної промисловості України

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3

Двомісячний
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНІЙ 1928 р.

ТРАВЕНЬ—ЧЕРВЕНЬ

2002 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

ЗМІСТ

МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ У ФАРМАЦІЇ

| | |
|---|----|
| Загорій В.А., Огородник В.В., Сятиня М.Л., Бабський А.А. Пономаренко Т.М. Інновації у фармацевтичній галузі з технологічною і маркетинговою домінантою | 3 |
| Громовик Б.П. Характеристика основних методик визначення конкурентоспроможності лікарських засобів | 7 |
| Заліська О.М. Фармакоекономічна оцінка пероральних гіпоглікемічних засобів в Україні на основі доказової фармакії | 11 |
| Півень О.П., Нестеренко Л.Л. Ціноутворення на готові лікарські засоби в країнах Центральної та Східної Європи | 19 |
| Терещук С.І., Моска Діонізій, Моска Дарій, Терещук Т.О., Лабусь О. Порівняльний аналіз систем оподаткування заробітної плати працівників аптек в Україні і Польщі | 27 |

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА

| | |
|--|----|
| Юрченко О.В., Блавацька О.Б. Проблеми правового та інформаційного забезпечення фармацевтичної опіки хворих при самолікуванні | 33 |
|--|----|

ФАРМАЦІЯ ЗА РУБЕЖЕМ

| | |
|---|----|
| Тетчел Майл, Шеферд Анжела. Практика громадської фармації в Австралії | 39 |
|---|----|

ФАРМАЦЕВТИЧНА ДІЯЛЬНІСТЬ У РОСІЙСЬКІЙ ФЕДЕРАЦІЇ

| | |
|---|----|
| Пучина Т.Н., Койвістолайнен Є.В. Рекламна політика аптечного підприємства | 43 |
| Максимкіна Е.А. Фактори успіху аптечного закладу | 51 |

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

| | |
|---|----|
| Роман О.М., Нектегаев О.І., Горішній В.Я., Лесик Р.Б. Синтез та протизапальна активність 3-арил-5-ариліден-2-тіоксotіазолідин-4-онів | 56 |
| Матійчук В.С., Обушак М.Д., Василишин Р.Я., Паславський В.В. Новий підхід до синтезу 4-tіазолідинонів — аналогів гіпоглікемічних препаратів | 60 |
| Варченко В.Г., Герасимчук Т.В., Жернокльов В.М., Тисячна О.В. Вивчення правильності визначення мікробіологічної чистоти нестерильних лікарських засобів методом мембраниої фільтрації з використанням передфільтрів | 63 |
| Баула О.П., Дробаха Н.М. Аналіз енантіомерного складу субстанції валідолу методом хіральної газової хроматографії | 70 |
| Ель Ідрісі А., Коробова О.В., Мусянович Р.Я., Коробов В.М., Новіков В.П. Вплив аргінінопохідного нафтохіону на NO-синтазну систему за умов гіпобаричної гіпоксії | 74 |
| Біла Н.І., Філіпенко Т.А., Ніколаєвський А.М., Краснікова С.В. Антирадикальна активність фенолів рослинного походження в реакції з дифенілпікрілгідразилом | 78 |
| Гречин П.В., Хворост О.П., Сербін А.Г. Вибір оптимальних технологічних параметрів отримання густого екстракту з кори вільхи клейкої | 83 |
| Кисличенко В.С., Вороніна Л.М., Адель Ахмад Халіль Абюсеф, Король В.В., Набока О.І. Виділення флавоноїдів з листя винограду сорту Дабугі та вивчення біологічної активності сумарного поліфенольного комплексу на їх основі | 87 |





| | |
|---|----|
| Гладух Є.В. Порівняльна оцінка поліфенольних сполук рослинного походження. | 92 |
| Семенів Д.В. Вивчення анаболічної дії водорозчинної субстанції Аронії. | 94 |
| Яковлєва О.О., Марченко К.Г., Серкова В.К. Комбінована потрійна терапія гіперліпідемії ловастатином-КМП, текомом та ТРИ-Ві ПЛЮС як відображення тактики множинної метаболічної корекції атеросклерозу. | 97 |

Свідоцтво про реєстрацію КВ № 1004 від 17 жовтня 1994 р.

Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України

Засновник: Міністерство охорони здоров'я України, Українська фармацевтична академія, Державний науковий центр лікарських засобів, об'єднання «Укрфармація», Комітет з медичної та мікробіологічної промисловості України.

Розрахунковий рахунок журналу: ДСВ «Здоров'я», р/р 26001209801605
Печерська філія АКБ «Укросцбанк», Київ, МФО 322090, єДРПОУ 02473139. Тел. 216-18-29.

Валютний р/р у доларах США 26008284001605 Печерська філія АКБ «Укросцбанк», Київ, МФО 322090, єДРПОУ 02473139. Для покриття витрат по виданню «Фармацевтичного журналу». 01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б.

Фармацевтичний журнал № 3, травень—червень, 2002. Двомісячний науково-практичний журнал. Заснований у 1928 р. Головний редактор О.О.Цуркан. Київ, Державне спеціалізоване видавництво «Здоров'я». 01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б. Тел. 216-18-29.

Редактор відділу *T.K. Семенюк*. Коректор *B.C. Дубок*

Здано до набору 15.05.2002. Підписано до друку 18.06.2002. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 10,95. Тираж 588 пр. Зам. 2-1160.

Адреса редакції: 04112, Київ-112, вул. Дорогожицька, 9, кім. 47. Тел./факс 205-49-19.
АТ Фірма «ВІПОЛ», 03151, Київ-151, вул. Волинська, 60.

МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ У ФАРМАЦІЇ

УДК 614.27

В.А.ЗАГОРІЙ, канд. фармац. наук, доц., В.В.ОГОРОДНИК, канд. фармац. наук, М.Л.СЯТИНЯ, канд. фармац. наук, доц., А.А.БАБСЬКИЙ, провізор, Т.М.ПОНОМАРЕНКО, провізор

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика

ІННОВАЦІЇ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ГАЛУЗІ З ТЕХНОЛОГІЧНОЮ І МАРКЕТИНГОВОЮ ДОМІНАНТОЮ

Фармацевтична індустрія розвивається з урахуванням соціальних, економічних і технічних факторів. Успіху на фармацевтичному ринку можуть домогтися тільки ті компанії, які значну увагу приділяють інноваціям, проводячи постійний моніторинг за всіма процесами, що відбуваються в галузі. Для підтримки ринкової сили та іміджу необхідно вводити на ринок і пропонувати нові препарати, прогнозуючи їхній комерційний успіх.

Інновації, або нововведення, у фармацевтичній галузі мали місце за всіх часів її існування. Однак на даному етапі вони обумовлені не тільки традиційними причинами, пов'язаними з науковим і технічним прогресом, але і причинами цілком новими для нашої країни. Поява нових форм власності, нових законодавчих актів, нових форм взаємодії підприємств, організацій, установ як на внутрішньому, так і на зовнішньому ринках привела до організаційних, технічних і технологічних нововведень. Їх не можна розглядати окремо, вони взаємопов'язані, випливають один з другого і впливають на всі процеси, що відбуваються у фармацевтичній галузі, що було відзначено нами в ряді публікацій [4–7].

Впровадження і дотримання вимог Good Storage Practice (GSP) і Good Manufacture Practice (GMP) повинно створити такі умови і забезпечити вживання таких заходів, які б гарантували споживачеві бездоганну якість лікарських засобів відповідно до всіх етапів логістики фармацевтичного продукту [8].

Усі процеси, що відбуваються в галузі, повинні бути інноваційними, наявні якщо в їхній основі лежать постулати, затверджені у більш ранні часи. Інтенсивність інновацій, ступінь зміни параметрів об'єкта або процесу визначається новизною концепції і технології для її реалізації. Чим вищий ступінь новизни концепції (традиційна, стандартна; поліпшена, переосмислена; нова, пionерська) і технології (традиційна, модернізована, проривна), тим вищі рівень інновацій і пов'язані з нею ризики.

За характером концепції, на яких ґрунтуються інновація, поділяють на нововведення з технологічною і маркетинговою домінантою. З фінансової точки зору, технологічні інновації є більш ризикованими. Рівень ризику у цьому випадку залежить від джерела ідеї нового продукту. На ринку можуть з'явитися продукти, випуск яких зумовлений високим попитом або потребами покупця (у т.ч. і замовлені) і продукти, які вводяться лабораторією, тобто ті, що з'явилися в результаті фундаментальних наукових досліджень і можливостей. У зв'язку з цим технології одержали нові сучасні методи визначення оптимальних кінцевих результатів з найменшими витратами, що є наочним прикладом того, як наука перетворюється у безпосередню виробничу силу.

У результаті зростаючої ролі і можливостей технології значно скорочуються терміни від виникнення ідеї і перших результатів наукових досліджень до їх-

ньої реалізації у промисловому виробництві. Перспективи розвитку фармацевтичної технології визначаються вимогами біофармації та сучасної фармакотерапії, що припускають створення максимально ефективних з лікувальної точки зору лікарських препаратів при утриманні в них мінімуму лікарських субстанцій, що не мають побічних дій. Технологія значно впливає на майбутні економічні показники виробництва. Сучасний виробник вимагає розробки малоопераційних, ресурсозберігаючих і безвідходних процесів, їхньої максимальної механізації, автоматизації та комп'ютеризації.

Найбільшу частину успішних нововведень технологічного характеру мають препарати ринкового походження — випуск яких зумовлений великим попитом, а меншу частину становлять препарати лабораторної ініціативи. У першому випадку при ретельному проведенні аналізу потреб і попиту успішність уже визначена в ряді випадків, тому що обумовлена чеканнями споживача, зв'язаними з надіями на успішне лікування. Позитивні емоції при цьому як би заздалегідь формують попит на препарат. Стратегія інновації, що обирається на аналіз потреб ринку з наступним переходом досліджень у лабораторію, більш ефективна, ніж стратегія за зворотним варіантом.

Відсутність або недостатня кількість інформації на препарат, створений у лабораторії без урахування попиту на нього споживачів, може привести до труднощів з його впровадженням, уведенням на ринок і сповільнити плин інших фаз життєвого циклу.

У другому випадку інноваційна технологічна стратегія, що базується на фундаментальних дослідженнях, проведених у наукових лабораторіях, більш ризикована і може не дати вигоди в короткий термін, проте в ней більше шансів привести до прориву на ринку у віддаленій перспективі. Це, у свою чергу, надасть фірмі-виробнику абсолютну перевагу перед конкурентами. Однак, бажаючи одержати прибуток швидко, фірма може акцентувати надмірну увагу на продукти, випуск яких диктується ринком, а отже і на малі нововведення на шкоду лабораторним продуктам. Таким чином, товарна політика, що ґрунтуються винятково на потребах ринку, завжди веде до менш революційних і менш ризикованих нововведень.

Захоплення прикладними дослідженнями за рахунок фундаментальних може привести до технологічного запізнювання, що усунути згодом буде все важче і важче. Адже технологія на даному етапі лишається ключовим моментом конкурентної боротьби. Ідеальним варіантом є зберігання балансу між цими двома інноваційними стратегіями.

Сформована економічна ситуація в Україні, а саме: відсутність засобів на фінансування наукових робіт по створенню препаратів, замовлених ринком або запропонованих науковими установами в рамках фундаментальних досліджень, утруднює реалізацію будь-якої з цих стратегій. Тому внаслідок ряду соціально-політичних, економічних чинників, нестачі внутрішніх та зовнішніх інвестицій, підвищення цін на ліки, погіршення умов ринку технологічні інновації в нашій країні можуть стосуватися лише оптимізації процесу виробництва наявних у номенклатурі засобів або впровадження дженериків.

Основними напрямками досліджень і технологічних нововведень є: модифікація вже наявного лікарського препарату, надання йому більш зручної, комфортної для хворого форми, відпрацьовування дози, а також використання оптимальної, естетичної та забезпечуючої якість при зберіганні і застосуванні упаковки.

Кожний етап логістики фармацевтичного виробництва, що стосується технології, може бути удосконалений. При цьому підприємству досить використовувати лише внутрішні ресурси і власні кошти. окремі види виробництва лікарської форми можуть бути приведені в точну відповідність з вимогами

систем GSP і GMP. Для цього досить використовувати технологію, пов'язану з технічним прогресом, наприклад, встановлення нових автоматичних ліній, верстатів, машин та іншого устаткування, що забезпечують високі показники якості і продуктивності праці та якості продукції при менших витратах виробництва.

Нововведення з маркетинговою домінантою (комерційні інновації) випливають багато в чому з технологічних і технічних. Можливий і зворотний зв'язок — деякі організаційні рішення сприяють упровадженню технологічних інновацій, хоча в ряді випадків межі і технологічних, і комерційних інновацій розмиті і другі випливають з перших. Насамперед, інновації з маркетинговою домінантою стосуються різних варіантів збути, комунікацій фармацевтичних виробництв, підвищення якості партнерської взаємодії, тому що вони є невід'ємною складовою процесу комерційної реалізації продукту. Комерційні інновації торкаються всіх етапів логістики, тобто будь-якої діяльності у сфері початку виробництва і доведення продукту від виробника до кінцевого споживача [1].

Маркетинг також повинен бути інноваційним, тобто завжди знаходиться у процесі пошуку нових ідей по створенню препаратів, наданню послуг, технологій, що, з одного боку, найкраще зможуть задовольнити потреби в лікарських засобах, а, з іншого, — формувати цей попит або за рахунок нових препаратів, або за рахунок добре організованої системи просування вже відомого препарату, який дотепер користувався незначним попитом [2].

За умов розподільної економіки існувала система, що включала в себе виробництво фармацевтичного продукту, його розподіл усередині аптечної мережі і закупівлю та реалізацію безпосереднім споживачем.

Поняття «маркетинг» до певного часу не існувало. Нині вже йдеться не про саме поняття «фармацевтичний маркетинг», якому дане чітке визначення, а про інновації, здатні вирішувати на сучасному рівні питання організації та керування фармацевтичною діяльністю, виробництвом, просуванням і реалізацією фармацевтичних продуктів. Резерви і потенційні можливості фармацевтичного маркетингу практично не вичерпні. Своє зародження і розвиток маркетинг дістав у країнах з уже сформованою ринковою економікою. Тому в Україні всі дії на ринку фармацевтичних препаратів є новими. Але в умовах швидко виникаючих зв'язків деякі з них застарівають, тому вимагаються нові ідеї, що необхідно брати до уваги при освоєнні власного ринку і ринків інших країн, де наша продукція користується попитом. Усі комерційні інновації менше ризиковані, ніж технологічні. Їх легше впровадити і простіше тиражувати, але маркетингова, або комерційна, концепція інновацій має певні недоліки. Полягають вони в тому, що фірмою-виробником не завжди управлятиме попит, визначений ринком і споживачем. Цей попит може носити короткостроковий характер.

Якщо компанія сконцентрує свою увагу на комерційних інноваціях, то вона буде уникати або приділяти недостатню увагу технологічним, що забезпечують найбільший ріст і рентабельність. Але комерціалізація може оптимально сформувати і новий ринок. Усе це свідчить про взаємозв'язок усіх видів інновацій, їхньою необхідністю, а також про необхідність глибокого аналізу і координації дій щодо вибору пріоритетів та гармонізації усіх процесів [3].

Аналізуючи спрямованість діяльності фармацевтичних фірм-виробників, з огляду на наукові традиції, економічні чинники, законодавчі й етичні аспекти, соціальну спрямованість політики охорони здоров'я, асортимент ринку фармацевтичних продуктів можна сказати, що основними чинниками успіху є принципова перевага лікарського препарату над іншими, технологічне та маркетингове ноу-хау.

Окремому регіональному ринку властиві свої параметри: політичний клімат, соціальна атмосфера, наукові школи, законодавчі бази, методи подачі

інформації, створення суспільної думки. Все це впливає на фармацевтичний ринок по-різному, але незалежно від зазначених чинників завжди буде незмінною потреба в лікарських засобах. Змінюватися може номенклатура, рівень потреби, а не сама потреба. У будь-якому випадку переслідується єдина мета — очікувана віддача, якій і підпорядковані всі питання економічної доцільності тих або інших проектів, пов'язаних з необхідністю мобілізації фінансових засобів на підтримку інноваційних продуктів в арсеналі фірми.

В даний час відбувається кардинальне переосмислення і намітилася тенденція глобальної реструктуризації усіх внутрішніх та зовнішніх складових єдиної системи функціонування фармацевтичної фірми-виробника лікарських засобів.

Ідеальним варіантом може бути постійний моніторинг фірми за всім циклом створення, розробки, виробництва, просування, реалізації та споживання лікарських препаратів для взаємодії і зближення потреб ринку та фундаментальних лабораторних досліджень.

Керування інноваційними рішеннями має торкнутися всіх складових дослідницької ланки, виробничих операцій, структур збути і просування. При цьому повинні бути чітко продумані рішення щодо кожної окремої ланки, підпорядковані одній визначеній меті.

Висновки

1. Розвиток і успіх фармацевтичного виробництва неможливий без впровадження інновацій, пов'язаних з науково-технічним прогресом і потребами ринку.
2. За характером концепції, на якій ґрунтуються інновації, вони поділяються на технологічні та маркетингові, кожна з яких внаслідок своєї важливості повинна бути врахована, керована і підпорядкована одній кінцевій меті — успіху на фармацевтичному ринку.
3. Трьома основними факторами успіху і підтримки іміджу фірми-виробника є принципова перевага лікарського препарату над іншими, технологічне та маркетингове «ноу-хау».

1. Громовик Б.П. // Фармац. журн. — № 5. — 2001. — С. 12—23.
2. Громовик Б.П., Приємська В.О. // Вісн. фармації. — № 2. — 1999. — С. 121—126.
3. Мнушко З.М., Рогуля О.Ю., Ольховська А.Б. // Фармац. журн. — № 5. — 2001. — С. 6—12.
4. Пономаренко М.С., Загорій В.А., Огородник В.В. та ін. // Там же. — № 3. — 2001. — С. 15—19.
5. Пономаренко М.С., Загорій В.А., Огородник В.В. та ін. // Там же. — № 4. — 2001. — С. 11—15.
6. Пономаренко М.С., Загорій В.А., Огородник В.В. та ін. // Там же. — № 5. — 2001. — С. 23—27.
7. Пономаренко Н.С., Загорій В.А., Огородник В.В. та ін. // 36. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л.Шупика. — 2001. — Кн. 2, Вип. 10. — С. 713—722.
8. Надлежашая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского и др. — К.: Морион, 1999. — 896 с.

Надійшла до редакції 25.02.2002.

*В.А.Загорій, В.В.Огородник, М.Л.Сятыня,
А.А.Бабський, Т.Н.Пономаренко*

ИННОВАЦИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ С ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ И МАРКЕТИНГОВОЙ ДОМИНАНТОЙ

Успех фирмы-производителя на фармацевтическом рынке может быть обеспечен только при наличии постоянного мониторинга за научно-техническим прогрессом, возрастающими требованиями к качеству препаратов и внедрением инноваций в отрасль, касающихся всего процесса производства, реализации продукта и доведения до конечного потребителя. Существенную роль в этом процессе играют инновации с технологической и маркетинговой доминантой, их гармонизация, разумное сочетание, сбалансированность при внедрении.

*V.A.Zagoriy, V.V.Ogorodnir, M.L.Syutinya,
A.A.Babskiy, T.M.Ponomarenko*

INOVATION IN PHARMACEUTICAL BRANCH WITH A TECHNOLOGICAL AND MARKETING MAJORANT

SUMMARY

The success of the firm - manufacturer in the pharmaceutical market can be supplied only at presence of constant monitoring behind scientific and technical progress growing requirements to quality of preparations and introduction inovation in branch concerning all process of manufacture, realization of a product and finishing up to the ultimate user. An essential role in this process play inovation with a technological and marketing majorant, them garmonization, reasonable combination, equation at introduction.

УДК 615.012:339.138

Б.П.ГРОМОВИК, канд. фармац. наук, доц.

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНИХ МЕТОДІК ВИЗНАЧЕННЯ КОНКУРЕНТОСПРОМОЖНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Конкуренція вже давно стала не тільки однією з характерних рис розвитку ринкової економіки, але й невід'ємним атрибутом фармацевтичного ринку. Вона є рушійною силою, що приводить у дію механізми пошуку, розробки та освоювання нових лікарських засобів. У свою чергу, конкурентоспроможність — це сукупність споживчих властивостей лікарського засобу, наданих під час розробки і виробництва, що сприяє його найшвидшій реалізації на конкретному ринку в певний період часу за умов відмінностей від препаратів-аналогів за ступенем:

- задоволення потреб організації-споживача або індивідуального споживача, за рівнем затрат на його придбання та використання;
- інформованості, доступності та зручності споживача в здійсненні купівлі та застосування, забезпеченням маркетинговими та логістичними заходами.

Таким чином, конкурентоспроможність конкретного препарату може бути визначена внаслідок:

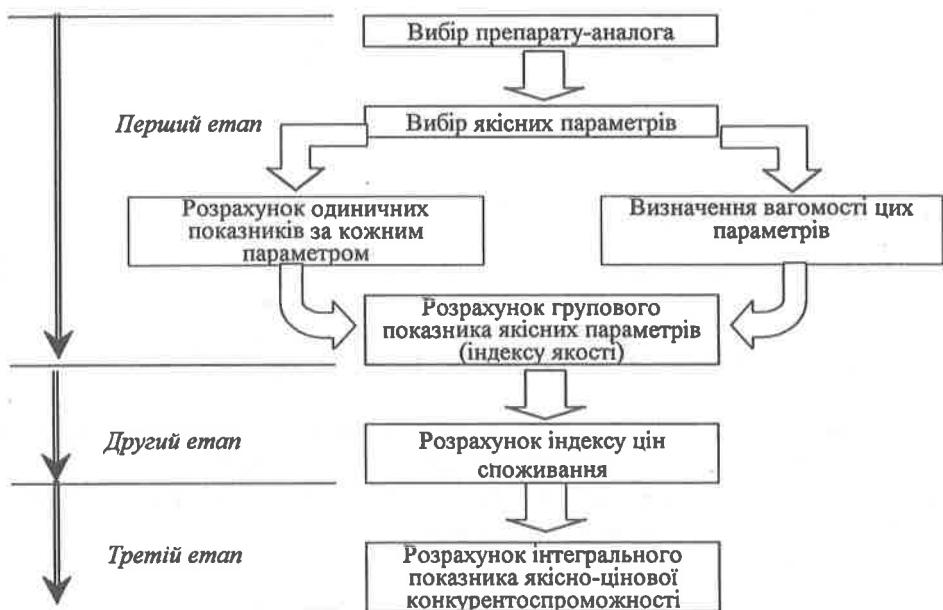
- порівняння з іншими препаратами-аналогами;
- установлення відмінності щодо ступеня задоволення конкретної споживчої потреби;
- урахування витрат споживача на придбання й використання лікарського засобу.

Існує кілька методик визначення конкурентоспроможності лікарських засобів [4, 7]. Одна з них — методика оцінки рівня якісно-цінової конкурентоспроможності. Як видно з даних, поданих на схемі, ця методика передбачає три етапи розрахунків.

Перший етап визначення конкурентоспроможності досліджуваного лікарського засобу передбачає обрання серед ринкових аналогів базового варіанта, який найкраще задовольняє потребу споживачів і з котрим порівнюютимуть даний препарат. Потім здійснюється добір якісних (функціональних) параметрів. До них належить терапевтична ефективність, безпечність та переваги перед аналогами тощо. Далі за кожним параметром визначають вагомість як відсоткове відношення величини окремого параметра оцінюваного лікарсько-

го засобу (P_i) до величини того самого параметра базового препарату (P_{ia}) або навпаки: $q_i = P_i/P_{ia}$, коли якісний показник необхідно збільшити; $q_i = P_{ia}/P_i$, коли показник необхідно зменшити. Паралельно визначають коефіцієнти важомості (значущості) кожного параметра (V_i), для чого найчастіше використовують метод експертних оцінок.

Етапи розрахунків за методикою оцінки рівня якісно-цінової конкурентоспроможності



Далі розраховують груповий показник функціональних (якісних) параметрів — індекс якості

$$Iq = \sum_{i=1}^n V_i q_i.$$

При $Iq > 1$ лікарський засіб має вищий якісний рівень, аніж препарат-аналог.

Другий етап полягає у зіставленні цін споживання досліджуваного лікарського засобу і аналога, тобто в розрахунку індексу ціни споживання

$$Ip = \frac{Цi}{Цia}.$$

У зв'язку з тим, що препарати-аналоги відрізняються як дозами, так і кількістю доз в одній упаковці, то перед визначенням інтегрального показника конкурентоспроможності, на нашу думку, для препаратів, які характеризуються однаковою величиною дози, але різною їх кількістю в упаковці, вважаємо за необхідне провести стандартизацію за допомогою коефіцієнта β :

$$\beta_i = n_{min} / n_i,$$

де n_{min} — мінімальна кількість доз серед аналізованої групи препаратів; n_i — кількість доз i -го препарату.

Тоді формула для визначення індексу ціни споживання набере такого вигляду

$$Ip = \frac{Цi}{Цia} \cdot \beta.$$

На заключному етапі визначають інтегральний показник конкурентоспроможності за формулою $k_i = Iq / Ip$. Якщо $k_i < 1$, то аналізований лікарський

засіб поступається базовому аналогу конкурентів; якщо $k_i > 1$, то аналізований препарат має вищу конкурентоспроможність, ніж базовий.

Проте застосування даної методики пов'язано з певними затрудненнями при аналізуванні конкурентоспроможності препаратів-аналогів, для яких клінічно доведена повна біологічна еквівалентність. Як приклад можна навести оральний контрацептивний препарати «Мерсилон» і «Новінет» [2]. У цьому разі методика оцінки рівня якісно-цінової конкурентоспроможності зводиться лише до розрахунку індексу ціни споживання у перерахунку на один цикл застосування.

Інший метод оцінки конкурентоспроможності — диференційований, що ґрунтуються на використанні обсягу реалізації оцінюваного і порівнюваного лікарського засобу. Згідно з цим методом показник конкурентоспроможності визначають за модифікованою нами формулою

$$k = Ni \cdot m \cdot \beta i / \sum_{i=1}^m Nia,$$

де Ni — обсяг реалізації оцінюваного лікарського засобу, уп.;

Nia — обсяг реалізації i -го препарату, уп.;

βi — коефіцієнт перерахунку кількості доз;

m — кількість позицій препаратів-аналогів.

Показник конкурентоспроможності розраховують диференційовано для вітчизняних, імпортних та загального асортименту лікарських засобів даного ринку. Якщо $k > 1$, оцінюваний препарат має стабільний попит. Цей метод для зазначених вище біологічно еквівалентних препаратів також буде зводитися лише до порівняння обсягу їх продажів у перерахунку на один місячний цикл.

Крім якісно-цінових чинників конкурентоспроможності та обсягу реалізації є інші чинники, здатні вплинути на її загальний рівень (просування товару, канали збути тощо). Для повноти її урахування пропонуємо застосовувати графічно-математичну методику оцінки конкурентоспроможності. В її основу покладено графічну модель, яка була застосована Ж.-М. де Лієршнейдером, Р.Урсе та Ван Блоксталем для дослідження конкурентних можливостей підприємства [1]. Перевагою графічної моделі є її наочність і відносна простота для порівняльного аналізу комплексного показника конкурентоспроможності.

Найвдалішою графічною інтерпретацією моделі вважається багатокутник (циклограма), побудований у полярній системі координат [5]. Радіусом певної довжини обрислюється коло. На радіус-векторі, довжина якого умовно прийнята за одиницю, відкладаються перетворені абсолютно однічні або інтегровані значення показників якості, а їх коефіцієнти вагомості будуються пропорційно величині кута повороту $\Delta\phi$

$$\Delta\phi = \sum_{i=1}^n \phi_i - \sum_{i=1}^n \phi_i - 1, \quad \sum_{i=1}^n \phi_i = 360^\circ.$$

Достовірність та повнота висновку про рівень конкурентоспроможності зростає із збільшенням кількості обраних показників. Варто відмітити, що значення показників, які не можуть бути оцінені кількісно, встановлюють експертно.

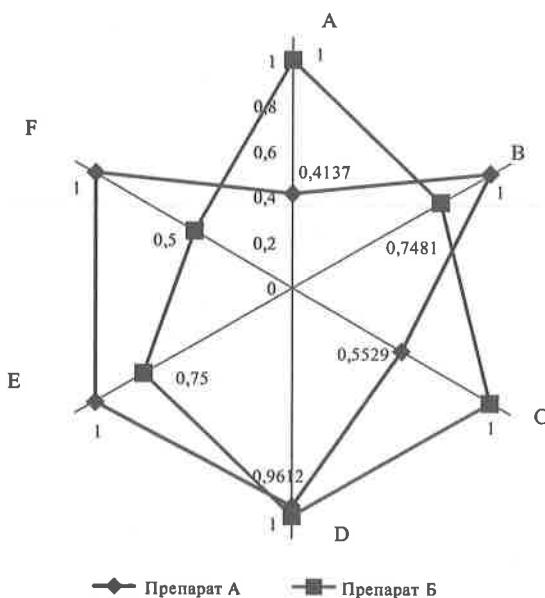
Спрощену побудову багатокутника можна здійснювати за таких умов:

а) $\Delta\phi_1 = \Delta\phi_2 = \dots = \Delta\phi_n$, тобто кути між радіус-векторами встановлюємо одинаковими ($\Delta\phi_n = 360^\circ/n$), іншими словами, вагомість усіх показників вважаємо однаковою;

б) нормуємо довжини i -го радіус-вектора за формулою $q_i = P_i/P_{max}$, де P_i — значення одиничного або інтегрованого показника i -го радіус-вектора;

P_{max} — максимально (теоретично) можливе значення даного показника.

У випадку, коли зростання нормованого показника відображає зниження рівня конкурентоспроможності (наприклад, вартість лікарського засобу), то його значення перетворюють за формулою $q_i = P_{min}/P_i$, де P_{min} — мінімально можливе значення даного показника.



Графічна модель оцінки конкурентоспроможності лікарських засобів:

A — середня оптова ціна препарату у перерахунку на один місячний цикл; *B* — обсяг продажів, грн.; *C* — кількість проданих упаковок у перерахунку на один місячний цикл; *D* — ширина каналу розподілу; *E* — новизна препарату (оригінальний, біологічно еквівалентний генетик); *F* — порядок відпуску (рецептурний або безрецептурний)

При цьому можна стверджувати, що чим більше значення *k*, тим вища конкурентоспроможність оцінюваного лікарського засобу порівняно з препаратом-аналогом. Так, за даними аналізу встановлено, що препарат А характеризувався кращими показниками стосовно обсягу продажів (він становив 131 тис. грн. проти 98 тис. грн. у препарату Б), новизни (оригінальний препарат) та порядку відпуску (безрецептурний препарат). У свою чергу, препарат Б мав кращі характеристики щодо середньої оптової ціни препарату у перерахунку на один місячний цикл (11,53 грн. порівняно з 27,87 грн. у препарату А) та кількості проданих упаковок у перерахунку на один місячний цикл (8500 і 4700 відповідно). Ширина каналу розподілу для обох препаратів була майже однаковою (препарати пропонували у середньому 17,2 і 17,8 оптових фірм на один цінник «Еженедельник «Аптека»). За проведеними розрахунками конкурентоспроможність препарату Б за перше півріччя 2001 р. була дещо вищою (в 1,06 разу) і становила 1,78 проти 1,68 у препарату А. При цьому максимально можливе значення конкурентоспроможності за досліджуваними параметрами становить 2,60.

Варто зазначити, що опрацьований графічно-математичний метод може бути придатний не тільки для визначення конкурентоспроможності лікарських засобів, але і для порівняльної фармаекономічної оцінки технологій лікувального процесу за одиничними та інтегрованими з різними коефіцієнтами вагомості параметрами медичної, економічної та соціальної ефективності [3].

Висновок

Наведено три підходи до оцінки конкурентоспроможності лікарських засобів, а саме: методика оцінки рівня якісно-цінової конкурентоспроможності, диференційований метод та графічно-математичний метод.

На рисунку зображена графічна модель дослідження конкурентоспроможності на прикладі двох оральних контрацептивних препаратів-аналогів за даними першого півріччя 2001 р.

Виходячи з даних графічної моделі, можна визначити площу багатокутника, яка кількісно характеризуватиме конкурентоспроможність кожного лікарського засобу. Для цього використовуємо відому математичну формулу [6]

$$S_q = S_{AOB} + S_{BOC} + \dots + S_{FOA} = 0,5 \cdot OA \cdot OB \cdot \sin\Delta\phi + 0,5 \cdot OB \cdot OC \cdot \sin\Delta\phi + \dots + 0,5 \cdot OF \cdot OA \cdot \sin\Delta\phi,$$

яка після відповідних перетворень набуде такого вигляду

$$k = 0,5 \cdot \sin(360/n) \cdot (x_1 \cdot x_2 + x_2 \cdot x_3 + \dots + x_n \cdot x_1),$$

де *k* — показник конкурентоспроможності; *x₁*, *x₂*, *x₃* ... *x_n* — довжини радіус-векторів OA, OB, OC ... OF; *n* — кількість досліджуваних параметрів.

1. Академия рынка: маркетинг / А. Дайан, Ф. Букерель, Р. Ланкар и др. // Пер. с франц. — М., 1993.
2. Божар Г. / Современное предупреждение беременности и планирование семьи / Ред. Ш.Багдань. — Будапешт: Графит Пенсил, 1999. — С. 41—55.
3. Громовик Б.П. // Провизор. — 2000. — № 17. — С. 19—22.
4. Мнушко З.М., Діхтярьова Н.М. Менеджмент і маркетинг у фармації. Ч. II. Маркетинг у фармації: Підручник для фарм. вузів і факультетів / За ред. З.М. Мнушко. — Х.: Вид-во УФА «Основа», 1999. — 288 с.
5. Телетов О.С. // Вісник НУ «Львівська політехніка». — 2001. — № 416. — С. 227—232.
6. Ухачевич Я.П. // Там же. — 1998. — № 353. — С. 122—127.
7. Фармацевтичний маркетинг: Навч. посібник; Зб. вправ / Б.П.Громовик, Г.Д.Гасюк, Л.А.Мороз та ін. — Львів: Наутлус, 2000. — С. 109—112.

Надійшла до редакції 01.03.2002.

Б.П.Громовик

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Приведены три подхода к оценке конкурентоспособности лекарственных средств, а именно: методика оценки уровня качественно-ценовой конкурентоспособности, дифференцированный и графико-математический методы.

B.P.Hromovuk

THE CHARACTERISTIC OF THE BASIC DETERMINATION METHODS OF COMPETITIVENESS OF DRUGS

SUMMARY

Three estimation approaches of drugs competitiveness are given. They are: an estimation method of a qualitative-price competitiveness level, method of differentiation and graphical mathematical method.

●
УДК 615:33

О.М.ЗАЛІСЬКА, канд. фармац. наук, доц.

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

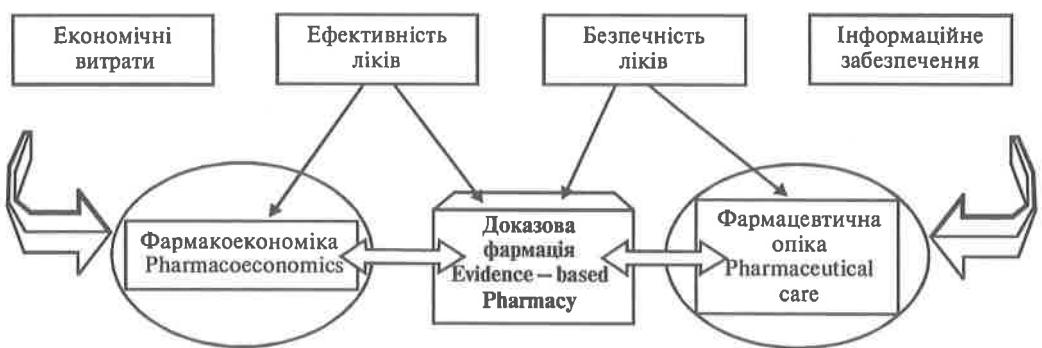
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА ПЕРОРАЛЬНИХ ГІПОГЛІКЕМІЧНИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ НА ОСНОВІ ДОКАЗОВОЇ ФАРМАЦІЇ

В Україні відбувається процес формування законодавчої бази для впровадження обов'язкового медичного соціального страхування, зокрема лікарського забезпечення населення. Затверджено три переліки лікарських засобів: «Національний перелік основних (життєво необхідних) лікарських засобів і виробів медичного призначення» (Постанова Кабінету Міністрів України № 1482 від 16.11.2001 р.); «Перелік вітчизняних та імпортних лікарських засобів, ціни на які підлягають державному регулюванню» (наказ Міністерства охорони здоров'я і Міністерства економіки № 480/294 від 03.12.2001 р.) та «Перелік лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади та установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевого бюджетів» (наказ Міністерства охорони здоров'я № 479 від 30.11.2001 р.). Зазначені Переліки сформовані на основі анатомо-терапевтично-хімічної (АТС) класифікації, рекомендованої ВООЗ. На нашу думку, вони можуть стати основою для створення Формуляра — Переліку лікарських засобів, витрати на які будуть відшкодовуватися через страхові або державні фонди. Проте номенклатура Формуляра повинна бути фармакоеко-

номічно обґрунтована. Отже, у Формуляр слід включати ті лікарські засоби, що мають доведену ефективність, безпечність, економічні переваги за даними доказової фармакії.

Доказова фармакія (Evidence-based Pharmacy) — це нова ера в розвитку фармакії, яка інтегрує знання з фармакоекономіки та фармацевтичної опіки і зосереджується на встановленні достовірних даних про використання лікарських засобів з доведеною ефективністю, безпечністю, економічною вигодою та результатах фармацевтичної опіки [7, 31]. Взаємозв'язки доказової фармакії з фармакоекономікою та фармацевтичною опікою подано на схемі.

Схема взаємозв'язків доказової фармакії (Evidence-based Pharmacy) з фармакоекономікою (Pharmacoeconomics) та фармацевтичною опікою (Pharmaceutical care)



Отже, доказова фармакія базується на статистично достовірних даних про фармакоекономічну оцінку лікарських засобів та на систематизованому інформаційному забезпеченні фармацевтичної опіки.

Ми поставили собі за мету провести фармакоекономічну оцінку на прикладі пероральних гіпоглікемічних засобів, що входять у зазначені Переліки, з позицій доказової фармакії, щоб обґрунтувати список препаратів, які можна рекомендувати для включення у Формуляр.

Оскільки в Україні практично майже не проводяться дослідження з фармакоекономічних аспектів лікування, зокрема цукрового діабету 2 типу, ми розробили метод наукового аналізу ефективності лікарських засобів. Він ґрунтуються на методологічних підходах систематизованого аналізу наукової літератури за моделлю Товариства Кокрейна і включає п'ять таких етапів, ураховуючи специфіку України:

1. Вивчення даних доступної літератури щодо ефективності медичних технологій (лікарського засобу) в Україні;
2. Аналіз даних літератури з країн СНД та Східноєвропейських держав щодо ефективності досліджуваних лікарських засобів;
3. Аналіз закордонних джерел, доступних даних з бази Кокрейна, Російського відділення бази даних Кокрейна;
4. Інтеграція одержаних даних, створення систематизованого огляду літератури;
5. Експертна оцінка лікарських засобів працівниками охорони здоров'я — лікарями, провізорами — для визначення їх ефективності та безпечності.

З підходів доказової фармакії було опрацьовано методику фармакоекономічної оцінки на прикладі пероральних гіпоглікемічних засобів. За даними Міністерства охорони здоров'я в Україні зареєстровано майже один мільйон хворих на цукровий діабет, з них 80 % — на цукровий діабет 2 типу, лікування якого пероральними гіпоглікемічними препаратами повинно коштувати понад 30 млн. грн. [3].

Розглянемо, які гіпоглікемічні засоби ввійшли у вищезазначені Переліки (табл. 1).

Таблиця 1

Пероральni гіпоглікемічni засобi, що включенi у Перелiкi в Українi

| Лікарський засіб | Національний перелік основних (життєво необхідних) лікарських засобів | Перелік вітчизняних та імпортних лікарських засобів, щіні які підлягають державному регулюванню | Перелік лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що фінансуються з державного бюджету | Виробник, країна |
|------------------|---|---|--|--|
| Глібенкламід | + | + | ++ | «Здоров'я», Україна «Технолог», Україна «Берлін Хемі», ФРН «Елегант», Індія |
| Хлорпропамід | + | + | + | Відсутній |
| Ізодибути | + | + | + | «Фармак», Київ |
| Толбутамід | — | + | — | «Олайнфарм», Латвія |
| Карбутамід | — | + | — | «Хіноїн», Угорщина |
| Гліпізид | + | + | + | «Фармація Апджон», США |
| Гліклазид | + | + | +++ | «Панацея Бютек» «Серв'є», Франція «ЗоркаФарма», Югославія |
| Гліквідон | + | + | + | «Берінгер Інгельхайм», ФРН |
| Глімепірид | + | + | + | «Авестіс», ФРН |
| Акарбоза | + | + | + | «Байер», ФРН |
| Репаглінід | + | — | + | «Ново Нордіск», Данія |
| Натеглінід | + | — | + | «Новартіс Фарма» |
| Метформін | + | + | +-+ | «Фармак», Україна «Польфа», Польща «Берлін Хемі», ФРН «Хіноїн», Угорщина |
| Буформін | — | + | — | |

Як видно з даних, наведених у табл. 1, серед 15 міжнародних назв (24 торгові назви) пероральних гіпоглікемічних засобів лише 24 % становлять препарати вітчизняного виробництва, решта — імпортні, причому 32 % з них припадає на препарати німецького виробництва, які є досить вартісними на світовому ринку. У ці Переліки ввійшов препарат «Хлорпропамід», який практично не використовується і відсутній у прайсах на лікарські засоби (журнал «Прогрес»). Оскільки гіпоглікемічні засоби представлені в основному іноземними препаратами, особливо актуальною є їх фармакоекономічна оцінка для обґрунтування номенклатури і витрат на них для відшкодування в системі обов'язкового соціального страхування.

На першому етапі було проаналізовано дані закордонних рекомендацій (стандартів) з питань лікування цукрового діабету 2 типу:

1) Європейські рекомендації для лікування діабету 2 типу [13];

2) Стандарт лікування цукрового діабету 2 типу Товариства сімейних лікарів Голландії [13];

3) Рекомендації Американської асоціації цукрового діабету для медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу [24];

4) Клінічні практичні рекомендації для лікування цукрового діабету 2 типу в Канаді [22].

Відповідно до зазначених рекомендацій (стандартів) існує п'ять фармакологічних груп пероральних гіпоглікемічних препаратів:

— бігуаніди (метформін);

- сульфонілсечовина (ацетогексамід, хлорпропамід, глібенкламід, гліклазид, гліпізид, глімепірид, толазамід, толбутамід);
- меглітінід (репаглінід, натеглінід);
- інгібітори глюкозидази (акарбоза, міглітол);
- сенсизатори-тіазолідиндіони (троглітазон, розиглітазон, піоглітазон).

Згідно з Європейськими рекомендаціями найбільш дослідженім щодо ефективності препаратом початкового лікування є глібенкламід, похідне сульфонілсечовини другого покоління. У цих рекомендаціях також наведено ранжований ряд препаратів даної групи за ефективністю і безпечною:

глібенкламід > гліпізид > хлорпропамід > гліклазид > толбутамід.

Хворим з надлишковою масою тіла або нечутливістю до сульфонілсечовини призначають метформін.

Відповідно до американських рекомендацій як препарат першого вибору рекомендується метформін, що має переваги над сульфонілсечовиною, бо при порівняно однаковому зниженні рівня глюкозильованого гемоглобіну відсутній ризик гіпоглікемії. Він також впливає на зменшення маси тіла хворого, рівня холестерину і тригліциридів.

Згідно з канадськими рекомендаціями препаратом початкового лікування є акарбоза, метформін або препарат з групи сульфонілсечовини чи тіазолідиндіону — троглітазон.

Таким чином, можна констатувати, що в проаналізованих рекомендаціях препаратами з доведеною ефективністю і безпечною є глібенкламід, гліпізид, метформін, акарбоза та похідні тіазолідиндіону. Слід зазначити, що особливо активно вивчається остання група препаратів. Так, результати лікування препаратом Actos (піоглітазон) фірми Takeda (Японія) у Норвегії, Фінляндії та Швеції свідчать про збільшення тривалості життя та зниження відсотку хворих, що померли за 15 років дослідження [8, 15, 19]. Хоча пряма вартість лікування піоглітазоном вища, ніж при використанні монотерапії препаратом сульфонілсечовини, проте загальна вартість лікування одного хворого знижується через менші витрати на лікування ускладнень діабету. При лікуванні піоглітазоном у комбінації з сульфонілсечовиною спостерігається менша кількість серйозних ускладнень на 100 хворих.

Ми проаналізували арсенал гіпоглікемічних засобів, що використовуються у США, Канаді та Чехії. Так, у США на ринку наявні 10 лікарських засобів: Amaryl 4; DiaBeta 6; Diabinese 2; Dymelor; Glucotrol 5; Glucotrol XL 5; Glynase PresTab 6; Micronase 6; Orinase 8; Tolinase 7, а в Канаді застосовуються 16 препаратів: Albert Glyburide 6; Apo-Chlorpropamide 2; Apo-Glyburide 6; Apo-Tolbutamide 8; DiaBeta 6; Diabinese 2; Diamicron 3; Dimelor 1; EuGlucon 6; Gen-Glybe 6; Medi-Glybe 6; Novo-Butamide 8; Novo-Glyburide 6; Novo-Propamide 2; Nu-Glyburide 6; Orinase 8 [20]. При цьому у Формуляр в Канаді включено 5 лікарських засобів: ацетогексамід (1 лікарська форма), хлорпропамід (2), глібурид (глібенкламід), метформін (1), толбутамід (1). У Чехії зареєстровано 22 гіпоглікемічних засоби, проте через страхові фонди відшкодовуються лише 12 препаратів [5]. Це, зокрема, метформін; буформін; глібенкламід у чотирьох лікарських формах: таблетки до 1 мг, мікронізовані дози до 1,75 мг, до 3,5 мг, понад 1 мг у таблетці; толбутамід; хлорпропамід; глібонурмід; толазомід; гліпізид; гліквідон; гліклазид; глімепірид; акарбоза. Таким чином, у країнах Заходу номенклатура Формуляра гіпоглікемічних засобів становить 5–12 препаратів.

Окрім основної цукрознижувальної дії, пероральні гіпоглікемічні засоби впливають на інші системи організму. Результати найбільшого і найтривалішого дослідження хворих з діабетом 2 типу United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) показали, що забезпечення контролю рівня глюкози знижує ризик розвитку основних ускладнень діабету: ретинопатії, нефропатії та невро-

патії [22, 24], причому у хворих, що були на інтенсивній терапії, серцево-судинні ускладнення знизилися на 25 % порівняно з традиційною. Дані UKPDS підтвердили взаємозв'язок між ризиком мікросудинних ускладнень і глікемією, бо один відсоток зниження глукозильованого гемоглобіну, наприклад з 9 до 8 %, дає зменшення ризику мікросудинних ускладнень на 35 %.

З середини 70-х років ХХ ст. з'явилися публікації, що свідчили про підвищення ризику смерті від серцево-судинних захворювань при застосуванні похідних сульфонілсечовини першого покоління, зокрема толбутаміду [11]. Значна кількість досліджень присвячена гліbenкламіду [10, 14]. Отримані дані досить суперечливі, що пояснюється розходженнями в методології експериментів. Ці дослідження показали негативні серцево-судинні ефекти гліbenкламіду, коли його вводили у високих дозах внутрішньокоронарно або внутрішньовенно, що не можна порівнювати з пероральним прийомом препарату, коли гліbenкламід швидко окиснюється і циркулює в крові у зв'язаному вигляді з білками плазми (на 99 %) [4, 11]. Клінічні дослідження, навпаки, показали кардіопротективний ефект гліbenкламіду [15, 17, 22, 24–28]. За даними літератури у хворих діабетом 2 типу при прийомі препаратів сульфонілсечовини першого покоління, у т.ч. гліbenкламіду, спостерігається зниження смертності від інфаркту міокарда з 24 до 8 % [4, 26, 29]. Порівняно з іншими похідними сульфонілсечовини гліbenкламід також виявляє протиаритмічну дію, бо має властивість закривати Атф-залежні ДО⁺канали і запобігати надмірній втраті калію клітинами міокарда при ішемії [4, 23, 24].

Таким чином, препарат має кардіопротективний ефект, оскільки не збільшує ішемію міокарда у хворих, запобігає надмірній втраті калію та аритмії при ішемії міокарда. Все це дозволяє рекомендувати гліbenкламід для лікування хворих діабетом 2 типу, що страждають ішемічною хворобою серця.

Інший препарат з цієї групи — гліклазид водночас має виражені антиоксидантні властивості і згідно з багатьма клінічними дослідженнями запобігає розвитку судинних ускладнень [1]. Отже, у групі сульфонілсечовини гліbenкламід та гліклазид мають багато доведених позитивних властивостей для хворих діабетом 2 типу.

За експертною оцінкою лікарів-ендокринологів, в Україні найбільш часто використовуваним при лікуванні цукрового діабету 2 типу ефективним і економічно вигідним є препарат «Гліbenкламід», а для хворих, що мають супутню I–II стадію ниркової недостатності, — препарат «Глюренорм» (гліквідон). Препаратори першого покоління — хлорпропамід, толбутамід, карбутамід через високу токсичність практично не використовуються.

За експертною оцінкою провізорів (123 фахівці, з них 52 % — вищої, 15 % — першої категорії) найбільш безпечними, ефективними та економічними є гліbenкламід («Здоров'я»), манініл («Берлін Хемі»), глюренорм («Берінгер Інгельхайм»), метформін («Польфа»), сіофор («Берлін Хемі»). Сучасні препарати амарил, акарбоза, новонорм, старлікс мають високу вартість, застосовуються короткий час малою кількістю хворих, що не дозволяє оцінити їх ефективність та безпечність.

Таким чином, результати наукового аналізу ефективності лікарських засобів свідчать, що препаратами з доведеною ефективністю та безпечністю, які поліпшують якість життя і попереджають ускладнення цукрового діабету, є гліbenкламід, гліпізид, гліклазид, гліквідон, метформін.

Лікування хворих цукровим діабетом 2 типу включає прийом пероральних препаратів, тому їх вартість становить основну частку серед витрат на лікарське забезпечення. Ми не розглядаємо ряд інших витрат на лікування, зокрема ускладнень цукрового діабету 2 типу, які, за даними літератури, є втричі вищі, ніж для осіб, що не хворіють на діабет [2]. На основі фармакоекономіч-

ного аналізу »мінімізація вартості« було обчислено витрати на лікарський засіб, ураховуючи форму випуску та встановлену добову дозу препарату в мг (Defined Daily Doses — DDD) згідно з рекомендаціями ВООЗ. Обчислення проведено на одного хворого на річний курс лікування (табл. 2).

Таблиця 2

Фармаекономічні параметри пероральних гіпоглікемічних засобів в Україні

| Лікарський засіб, міжнародна назва, виробник, країна | Форма випуску | Оптова ціна* на 01.01.2002 | Витрати на курс | | Встановлена добова доза, DDD, мг |
|--|-----------------------|----------------------------|-----------------|---------|----------------------------------|
| | | | місячний | річний | |
| Глібенкламід, «Здоров'я», Україна | табл. по 5 мг № 50 | 1,05 | 1,26 | 15,12 | 10 |
| Глібамід (глібенкламід), «Технолог», Україна | табл. по 5 мг № 30 | 0,76 | 3,04 | 36,48 | 10 г |
| Манініл (глібенкламід), «Берлін Хемі», ФРН | табл. по 3,5 мг № 120 | 9,22 | 4,61 | 55,32 | 7 |
| Маніл (глібенкламід), «Елегант», Індія | табл. по 5 мг № 120 | 7,33 | 3,67 | 43,98 | |
| Глізид (гліклазид), «Панацея Біотек», Україна | табл. по 5 мг № 40 | 1,70 | 5,10 | 61,20 | 10 |
| Мінідіаб (гліпізид), «Фармація Апджон», США | табл. по 5 мг № 30 | 11,75 | 23,50 | 282,00 | 10 |
| Глюренорм (гліквідон), «Берінгер Інгельхайм», ФРН | табл. по 30 мг № 60 | 25,51 | 25,51 | 306,12 | 60 |
| Діабетон (гліклазид), «Серв'є», Франція | табл. по 80 мг № 60 | 40,05 | 40,06 | 480,60 | 160 |
| Амарил (глімепірид), «Авентис», ФРН | табл. по 2 мг № 30 | 43,84 | 43,84 | 526,08 | 2 мг |
| | табл. по 3 мг № 30 | 56,88 | 56,88 | 682,56 | |
| | табл. по 4 мг № 30 | 81,80 | 81,80 | 981,60 | |
| Ново норм (репаглінід), «Ново Нордіск», Данія | табл. по 0,5 мг № 30 | 49,98 | 99,96 | 1119,52 | 1 |
| | табл. по 1 мг № 30 | 49,98 | 99,96 | 1119,52 | |
| | табл. по 2 мг № 30 | 49,98 | 99,96 | 1119,52 | |
| Глюкобай (акарбоза), «Байєр», ФРН | табл. по 50 мг № 30 | 23,67 | 142,02 | 1704,24 | 300 |
| | табл. по 100 мг № 30 | 37,30 | 111,90 | 1342,00 | |
| Старлікс (натеглінід), «Новартіс Фарма» | табл. по 120 мг № 12 | 31,47 | 78,68 | 1888,00 | 120 |
| | табл. по 60 мг № 12 | 31,46 | 78,65 | 1887,10 | |
| Метформін, «Польфа Құтно», ПНР | табл. по 500 мг № 30 | 9,29 | 37,16 | 445,92 | 2 г |
| Сіофор (метформін), «Берлін Хемі», ФРН | табл. по 500 мг № 60 | 16,43 | 32,86 | 394,32 | 2 г |
| Діанормет (метформін), «Фармак», Україна | табл. по 850 мг № 60 | 20,01 | | | |
| | табл. по 500 мг № 30 | 9,36 | 37,44 | 449,28 | 2 г |

*Мінімальна оптова ціна постачальників за даними журналу «Провізор».

Як свідчать дані, наведені в табл. 2, для гіпоглікемічних препаратів залежно від вартості на рік лікування можна виділити такі ранжовані ряди:

1 ряд — препарати глібенкламіду: найменш вартісним є глібенкламід («Здоров'я»), витрати становлять 15 грн. на одного хворого на рік завдяки економічній упаковці. Слід зазначити, що вартість глібенкламіду («Технолог») більше як у два рази вища. Глібенкламід німецького виробництва (манініл) також дорожчий — 44—55 грн., але за експертною оцінкою — це високоефективний препарат. Манініл в таблетках випускається не лише по 5 мг, але і по 3,5 і 1,75 мг у мікронізований формі, яка дозволяє при більш низькій дозі препарату підтримувати довгостроково його терапевтичну концентрацію у крові. А глібенкламід індійського виробництва в чотири рази дорожчий щодо витрат на річний курс, ніж глібенкламід виробництва фармацевтичної фабрики «Здоров'я». При цьому, за експертною оцінкою провізорів, він викликає більше побічних реакцій і є менш ефективним.

Отже, ураховуючи фармаекономічні параметри гіпоглікемічних засобів, доцільно забезпечувати основну частину хворих глібенкламідом («Здоров'я»).

та манінілом («Берлін Хемі»). Вивчення повідомлень відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру Міністерства охорони здоров'я України свідчить, що на даний час побічні реакції на гіпоглікемічні засоби не зареєстровані. Подальший збір даних дозволить коректувати показник користь/ризик цих препаратів.

2 ряд — препарати гліклазиду характеризуються значною різницею у витратах на річний курс: глізид («Панацея Біотек») — 280 грн., діабетон («Серв'є») — 480 грн. Тому економічно доцільно використовувати глізид, що дозволяє зекономити 42 % коштів. Витрати на глюренорм становлять 306 грн. на рік, але він особливо потрібний для хворих з I—II стадією нефропатії. Препарати групи метформіну також відрізняються за витратами, найбільш економічно вигідним є сіофор («Берлін Хемі») — 394 грн. на рік, що на 12 % менше, ніж для вітчизняного препарату діанормету.

3 ряд — це препарат «Амарил», який має виражену цукрознижуvalну дію і найнижче дозування, тому він рідше викликає гіпоглікемії, проте його вартість досить висока — 526—981 грн.

4 ряд — препарати останнього покоління, вартість яких дуже висока: глюкобай (акарбоза) — 1343—1704 грн., новонорм — 1120 грн., старлікс — 1888 грн. Слід відзначити, що препарати «Новонорм» і «Старлікс» необхідно використовувати в комплексі з базовим гіпоглікемічним препаратом, тобто загальні витрати (total costs) зростають. Тому, на нашу думку, для препаратів четвертого ряду слід використовувати метод «готовність оплатити» (Willing of pay), щоб визначити, які з них оплачує хворий самостійно або з інших фондів для забезпечення вищої якості життя.

Ми розробили модель диференційованого споживання гіпоглікемічних препаратів на 100 хворих, коли 40 % хворих приймають глібенкламід, 15 — манініл, 10 — глюренорм, 35 % — метформін. Згідно з такою моделлю застосування витрати на 100 хворих становитимуть 18 280 грн. на рік. (Для порівняння: витрати на сучасний препарат, наприклад глюкобай (акарбозу), для забезпечення лише 10 хворих становлять 17 040 грн. і незначно відрізняються від загальних витрат на 100 хворих за розробленою моделлю потреби в гіпоглікемічних препаратах). Модель витрат для хворих на цукровий діабет 2 типу в Україні за умови, що 50 % з них приймають зазначені гіпоглікемічні засоби, показує, що загальні витрати на 400 тис. хворих становлять:

$$400 \text{ тис.} \cdot 18\ 280 \text{ грн./100} = 73\ 120\ 000 \text{ грн.}$$

Таким чином, для забезпечення лікарськими препаратами хворих цукровим діабетом 2 типу за описаною моделлю диференційованої потреби необхідно понад 73 млн. грн.

Отже, використовуючи підходи доказової фармації та метод наукового аналізу ефективності лікарських засобів, для включення у Формуляр слід рекомендувати глібенкламід («Здоров'я»), глюренорм («Берінгер Інгельхайм»), манініл, метформін («Берлін Хемі»). Інші гіпоглікемічні препарати можна досліджувати методом «готовність оплатити», щоб включити у додатковий список, бо витрати на них відшкодовуються з інших фінансових джерел.

Наступний етап нашого дослідження включав аналіз даних бази Кокрейна стосовно встановленої ефективності фармацевтичної опіки, зокрема щодо хворих цукровим діабетом. База даних Кокрейна містить результати мета-аналізу всіх досліджень, які подавались у MEDLINE, EMBASE, Pharmline, Міжнародні фармацевтичні реферати (1966—1999 pp.), опубліковані реферати з симпозіумів. За даними літератури, проведено систематизований огляд робіт щодо ролі клінічних провізорів [6]. У 25 дослідженнях, до яких було залучено понад 40 фармацевтів та 16 000 хворих, підтверджено, що фармацевти

зменшили надання послуг, не включених у Перелік послуг, скоротилася кількість візитів хворих до спеціалізованих лікарів, а також витрати на ліки порівняно з контрольною групою пацієнтів. Висновки систематизованого огляду Кокрейна свідчать про необхідність документувати ефективність фармацевтичних втручань для хворих.

Згідно ще з одним рефератом з бази даних Кокрейна неструктуркова опіка хворих на цукровий діабет у суспільнстві зумовлюєвищу смертність і гірший глікемічний контроль, ніж лікарняна допомога хворим на діабет 2 типу [10]. Комп'ютеризовані центри допомоги з швидкими відповідями для хворих і сімейних лікарів дозволяють підвищити стандарти фармацевтичної опіки до кращих показників, навіть порівняно зі стаціонарною допомогою, причому в коротші терміни. Доведено, що центри регулярних швидких дзвінків та відповідей хворим на діабет поліпшують результати лікування. Таким чином, доказові види фармацевтичної опіки необхідно впроваджувати в Україні для оптимізації лікування діабетичних хворих.

Висновок

За методикою, розробленою з позицій доказової фармації, проведено аналіз ефективності та безпечності гіпоглікемічних лікарських засобів в Україні. За допомогою методу наукового аналізу ефективності лікарських засобів виділено найбільш ефективні, безпечні препарати, досліджено їх фармакоекономічні параметри.

Обґрунтовано перелік гіпоглікемічних засобів для включення у Формуляр, наведено модель обчислення витрат на лікарське забезпечення досліджуваними препаратами. Запропоновано напрями фармацевтичної опіки хворих цукровим діабетом 2 типу, що мають доведену ефективність.

1. Дженнінгс П.Е., Дж. Ф.Бельч // Тер. арх. — 2001. — № 8. — С. 27—30.
2. Коледова Е. // Сахарный диабет. — 1999. — № 3. — С. 4—7.
3. Москаленко В.Ф. // Ліки України. — 2001. — № 10. — С. 5—7.
4. Недосугова Л.В. // Клин. фармакология и терапия. — 1998. — № 2, Т. 7. — С. 25—29.
5. Automatizovana Informační systém lečivých přípravků.— AISLP. — verze. — 1999.
6. Beney J., Bero L.A., Bond C. // Cochrane Review. — 2000. — The Cochrane.
7. Library, Issue 3. Oxford: Update Software. — www.Cochrane.
8. Bond C. Pharm.Press, 2000. — 152 р.
9. Brandt A., Frislid K., Jansen R. et al. // Value in Health. — 2001. — Vol. 4, № 6. — Р. 506.
10. Fralix T. // Cardiovasc. Res. — 1993. — № 27. — Р. 630—637.
11. Griffin S., Kinmonth A.L. // Cochrane Review. — 2000. — The Cochrane Library, 4. Oxford: Update Software. — www.Cochrane.
12. Groop L. / In: G. Williams, J. Pickup. Textbook of Diabetes Blackwell Scientific Publications. — Oxford, 1997. — Р. 1—38.
13. Grover G., Dzwonczyk S., Sleph P. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1993. — № 69. — Р. 559—564.
14. Guidelines for diabetes cure. A Deskopt Guide to Type 2 Diabetes, International diabetes Federation. — 1998—1999. — 42 р.
15. Heine R. // Experiences. Horm. Metab. Res. — 1996. — № 28. — Р. 522—526.
16. Henriksson F., Brandt A., Thomander L. et al. // Value of Health. — 2001. — Vol. 4, № 6. — Р. 504.
17. Kolta M. // Acta Physiol.Hung. — 1990. — № 75. — Р. 175—176.
18. Lefebvre P., Scheen A. // Eur. J. Clin. Invest. — 1994. — № 24, Suppl. 3. — Р. 40—44.
19. Leibowitz G., Cerasi E. // Diabetologia. — 1996. — № 39. — Р. 503—514.
20. Maniadakis N., Sancristan J., Reviriego J. et al. // ISPOR Program. — Cannes, 11—13 November, 2001. — France, 2001. — Р. 25.
21. MEDLINEplus Drug Information: Antidiabetic Agents, Sulfonylurea (Systemic) www.
22. Melander A., Bitzen P-O. // Drugs. — 1998. — № 37. — Р. 58—72.
23. Meltzer S., Leiter L., Daneman D. // Canadian Medical Association Journal. — 1998. — № 8. — Р. 1—29.
24. Meneilly G., Bryer-Ash M. // Diabetes Care. — 1992. — № 16. — Р. 110—114.
25. National Standards for Diabetes Self-Management Education. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. — 2001. — Vol. 24, Suppl 1.1.
26. Nichols C. // Circ. Res. — 1991. — № 68. — Р. 281—287.
27. O'Meara N. // Am. J. Med. — 1990. — № 89. — Р. 11—16.
28. Olsen K., Kearns G., Kemp S. // J. Clin. Pharmacol. — 1995. — № 35. — Р. 739—745.

29. Sandberg E., Nylen A. // Diabetologia. — 1992. — № 35, Suppl. 1. — P. 85.
 30. Shank M., Del Prato S. // Diabetes. — 1995. — № 44. — P. 165—172.
 31. Simonson D. // Am. J. Med. — 1990. — № 89, Suppl. 2A. — P. 47—50.
 32. Wiffen Ph. Radefille medical press, 2001. — 132 p.

Надійшла до редакції 06.02.2002.

O.H.Zaliska

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ПЕРОРАЛЬНЫХ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В УКРАИНЕ
НА ОСНОВЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАЦИИ**

На основе подходов доказательной фармации разработана методика фармакоэкономической оценки гипогликемических лекарственных средств в Украине. При помощи метода научного анализа эффективности лекарственных средств выделены наиболее эффективные, безопасные препараты, исследованы их фармакоэкономические параметры. Обоснован перечень гипогликемических средств для включения в Формуляр, приведена модель затрат на лекарственное обеспечение исследуемыми препаратами. Выделены направления фармацевтической опеки больных сахарным диабетом 2 типа, имеющих доказанную эффективность.

O.M.Zaliska

**THE PHARMACOECONOMIC EVALUATION ORAL DIABETES DRUGS
IN UKRAINE ON THE BASE OF EVIDENCE-BASED PHARMACY**

SUMMARY

From approaches of evidence-based pharmacy is developed to a technique of an pharmacoeconomics evaluation of hypoglycemic drugs in Ukraine. Using a method of the scientific analysis of effectiveness chosen most effective, safe preparations investigated them pharmacoeconomics parameters. The list of hypoglycemic drugs for inclusion in the Formular is justified, the model of account of the costs on medicinal provide by researched preparations is indicated. The directions of pharmaceutical care of the patients diabetes 2 types have proved efficiency are chosen.

●
УДК 338.5:615.2/.3

О.П.ПІВЕНЬ, канд. фармац. наук, Л.Л.НЕСТЕРЕНКО

Державний науковий центр лікарських засобів

**ЦІНОУТВОРЕННЯ НА ГОТОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
В КРАЇНАХ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА СХІДНОЇ ЄВРОПИ**

У більшості країн питання ціноутворення займають одне з центральних місць у системі забезпечення населення лікарськими засобами (ЛЗ). Особливо гостро така проблема виникає на етапі формування ринкових відносин і подолання кризового стану економіки. Це пов'язано з тим, що фармацевтична продукція відноситься до соціально значущої, від якості, кількості та цін на яку певною мірою залежить здоров'я нації, політична стійкість, виробничий і культурний потенціал, економічна незалежність країни. У той же час дотримання інтересів суспільства загалом і, передусім, соціально незахищених верств населення, а також забезпечення умов розвитку вітчизняної фармацевтичної промисловості в кожній країні мають свої особливості. Також істотно відрізняються і діючі системи ціноутворення на ЛЗ.

Для України у плані вивчення досвіду зарубіжних країн стосовно розробки підходів та методів ціноутворення на лікарські засоби певний інтерес являють країни і республіки колишнього соціалістичного табору, які після розпаду Радянського Союзу, як і наша держава, пішли шляхом розвитку ринкової економіки.

Тому як об'єкт дослідження було вибрано системи ціноутворення на ЛЗ у країнах Центральної та Східної Європи (Чехія, Словаччина, Словенія, Угорщина, Польща, Румунія, Росія).

У даний час у Чеській Республіці ціни на всі зареєстровані лікарські препарати підлягають регулюванню. У країні відсутній комітет по ціноутворенню на ЛЗ або інший орган, який би займався ціноутворенням. Рішення про ціноутворення на лікарські засоби приймаються Міністерством фінансів і публікуються у спеціальному бюллетені Міністерства фінансів.

У Чехії діє досить жорстка регламентація цін на всі лікарські засоби. Максимальні ціни на вітчизняні та імпортні препарати підлягають щорічній реєстрації і перереєстрації в Міністерстві фінансів. Ціни на ЛЗ можуть підвищуватися щорічно внаслідок інфляції та підвищення валютного курсу. Для визначення максимальних цін на вітчизняні та імпортні препарати застосовуються різні критерії. Однак ці критерії непрозорі. Крім того, відсутні правила, за якими фірми могли б подавати апеляції [13].

Система відшкодування в охороні здоров'я Чеської Республіки також не має прозорих критеріїв для включення препаратів у списки відшкодування або встановлення меж компенсації. Відшкодування вартості лікарських препаратів здійснюється на основі договорів, укладених з Класифікаційним комітетом Міністерства охорони здоров'я, який розглядає питання відшкодування для всіх лікарських засобів. Для цього застосовують граничні (еталонні) ціни, причому сума відшкодування обмежується вартістю самого дешевого препарату у групі (відповідно до класифікаційної системи ATC – Anatomical Therapeutic Chemical) на основі вартості заданої добової дози (Defined Daily Doses – DDD). Більш низькі ціни можуть також встановлюватися за допомогою спеціальних договорів з фондами для хворих (sickfund). Отже, ніякі доплати за ліки з хворих в Чехії не стягуються, за винятком тих випадків, коли перевищено еталонну ціну.

У даний час при встановленні еталонної ціни по групі ЛЗ не враховуються переваги конкретного препарату, і те, чи є він інноваційним. Однак для нових препаратів, що надходять на ринок країни, передбачається ввести порядок, за яким братимуться до уваги ціни міжнародної торгівлі [12].

У Словаччині, як і в Чехії, ціни на всі лікарські препарати підлягають державному регулюванню шляхом фіксування максимальної ціни. Як тільки препарат зареєстровано, компанія подає ціну на затвердження в Міністерство фінансів. Така процедура може проводитися двічі на рік (у травні та листопаді).

Близько 55 % усіх ліків, що продаються у Словаччині, як вітчизняного виробництва, так і ті, що імпортуються, підпадають під систему відшкодування, що забезпечується з державного бюджету через компанії по медичному страхуванню. Для зниження витрат на лікування Міністерство фінансів ввело максимальні ціни відшкодування вартості препаратів (еталонні ціни). Проте у цій країні, як і раніше, гостро стоїть проблема скорочення витрат держави на ЛЗ, для розв'язання якої також введено систему формуллярів на ЛЗ для лікарень та амбулаторного лікування [8, 15].

Прийнятий у Словаччині порядок жорсткої регламентації цін на всі препарати створює певні ускладнення для фірм-виробників. Однак нині розглядається новий Закон про ліки. Передбачається, що він внесе зміни в систему регулювання цін.

У Словенії відповідно до введених у дію в 1999 р. керівних документів відносно ціноутворення (підзаконними актами Закону про ліки) діє регламентація оптових цін на лікарські засоби. Оптова ціна на препарат (вітчизняний та імпортний) встановлюється на основі відповідної середньої ціни у трьох еталонних державах Європейського Співтовариства (ЄС), яку виробники та імпортери не можуть контролювати. Для встановлення ціни також використо-

вується знижувальний коефіцієнт 0,85. Винятком є інноваційні препарати, для яких коефіцієнт залишається рівним 1,0. До розрахованої на імпортні препарати ціни дозволяється додавати 4 % на витрати за імпортом. У результаті прийнятий у Словенії механізм формування цін на ЛЗ змушує іноземні фірми знижувати ціни на 20–30 % [13].

Ціноутворення на лікарські засоби є гострим політичним питанням в Угорщині. Протягом останніх чотирьох десятиріч громадяни цієї країни звикли до дешевих ліків і вважають, що мають право на медикаменти з низькою вартістю і безоплатне медичне обслуговування.

В Угорщині зареєстровано понад 5000 лікарських препаратів. З них майже 3000 відпускаються без рецептів. На дану групу препаратів, вартість яких не підлягає відшкодуванню, діє вільне ціноутворення. Інші 2000 (40 %) — рецептурні препарати, що відшкодовуються хоча б частково із страхових фондів і підлягають регулюванню з боку держави шляхом їх реєстрації. Цю функцію покладено на Національний фонд страхування здоров'я (ОЕР), який проводить щорічну реєстрацію максимальних цін, установлених виробником і цін на імпортні препарати. Потрібно зазначити, що ціни на ліки вітчизняних виробників у середньому в чотири рази нижчі, ніж на імпортні. Ціну, яка запитується, порівнюють з цінами, встановленими виробником на той саме препарат в інших європейських країнах. Остаточне рішення про рівень ціни приймається внаслідок ведення переговорів між ОЕР — основним покупцем ЛЗ в Угорщині і фармацевтичними фірмами. Рішення про підвищення цін приймається щорічно [7].

В Угорщині, як і в Чеській Республіці, відсутні прозорі критерії, за якими препарати включаються до списків відшкодування. Це особливо видно в разі позитивного списку для незаможних хворих (Kozyogy), який стосується приблизно 6 % населення, але охоплює понад 20 % загальної потреби в лікарських засобах. Переважна більшість ліків для незаможних хворих — препарати місцевого виробництва. Навіть якщо імпортний препарат продається за рівною або більш низькою ціною, перевага віддається вітчизняному препарату. Фірми не інформуються про причини невключення їх препаратів до списку, процедура апеляції відсутня.

Для контролю за інфляцією у липні 2000 р. ціни в Угорщині на ЛЗ незалежно від їх призначення були заморожені до розв'язання питання про укладення довгострокової угоди з фармацевтичними компаніями. Даний захід зумовлений тим, що в останні роки збільшились особисті витрати населення на ЛЗ (до 35 %) у зв'язку з підвищенням цін на препарати, які не відшкодовуються соціальним забезпеченням, а також зниженням рівня субсидій. Тому спроби центру контролювати ціни на ліки були спрямовані на те, щоб допомогти пенсіонерам, що становлять 1/3 старіючого населення країни, та іншим групам населення з низькими прибутками в оплаті їх рахунків в аптеках, оскільки ОЕР має обмежені можливості субсидування цін на ліки. За твердженням Міністерства охорони здоров'я, воно наслідує політику розвинених країн у встановленні цін на ліки за умов гострої нестачі коштів на соціальне забезпечення: у Швейцарії, Німеччині, Бельгії, Австрії, Італії та Великобританії в останні роки є приклади зниження цін державою та їх заморожування [9, 10].

Загалом адміністративні органи охорони здоров'я Угорщини проводять політику протекціонізму відносно місцевих підприємств і заохочують лікарів прописувати більш дешеві вітчизняні еквіваленти ліків, що пропонуються світовими виробниками.

Ціноутворення на лікарські засоби в Польщі ґрунтуються на застосуванні як вільних, так і регульованих цін. У вільному режимі, як правило, призначаються ціни на препарати, що не підлягають відшкодуванню. Однак ринок

таких препаратів дуже обмежений через малу кількість населення, здатного оплачувати повну їх вартість.

На імпортні препарати також розповсюджується вільне ціноутворення, але, в основному, ціни на них узгоджуються шляхом переговорів між виробниками і Міністерством фінансів після реєстрації препарату. Узгоджені ціни — одні з найнижчих в Європі, оскільки при встановленні ціни доводиться брати до уваги наявність препаратів-конкурентів. Проте по відношенню до польських лікарських засобів ціни на імпортні препарати залишаються високими, що призводить до відносно низьких обсягів продажу і невеликої їх частки на ринку в натуральному вираженні, але високій частці у вартісному вираженні. Ціни на місцеві ЛЗ часто становлять не більше 20—30 % від цін на імпортні препарати. Це певною мірою пов'язано з тим, що вітчизняні препарати звичайно не є інноваційними [14].

Ціни на препарати місцевого виробництва підлягають державному регулюванню і встановлюються Міністерством фінансів. Вони виконують роль еталонних для відшкодування вартості, у т.ч. і для імпортних аналогів, що є на ринку. Для призначення ціни на вітчизняні препарати використовується метод «витрати плюс фіксований прибуток». Препарати, вартість яких відшкодовується, підлягають щорічній реєстрації. Роздрібні націнки і націнки дистрибуторів також уstanовлюються Міністерством фінансів і в середньому становлять 16—40 % (залежно від ціни на препарат) і 14,3 % відповідно.

Еталонні ціни покривають велику частину польського ринку, тому доплата хворими базується на частині еталонної ціни плюс будь-яке її перевищення. Існує взаємозв'язок між статусом відносно відшкодування і обсягом продажу препарату. Заміна на дженерики дозволяється, але рідко. Оскільки місцеві препарати звичайно дешевші за ті, що імпортуються, пацієнти доплачують високі суми за імпортні лікарські засоби [6].

Загалом ціни на польські препарати надто низькі для того, щоб підтримати інтенсивний розвиток вітчизняної фармацевтичної промисловості, однак вони обмежують витрати уряду на відшкодування. У той же час, діюча в Польщі система стосовно фармацевтичної діяльності надає протекціонізм місцевим виробникам. Це виявляється передусім у тому, що місцевим виробникам легше зареєструвати свої препарати, а також створюються умови для забезпечення конкурентоспроможності польських препаратів на ринку.

Міністерством фінансів Польщі у 2000 р. підготовлено нову пропозицію про ціноутворення, внаслідок чого розпочато розробку проекту Закону про ціноутворення. Проект охоплює загальні питання ціноутворення і, зокрема, на лікарські засоби. Положення Закону поширюються на ліки, вартість яких підлягає відшкодуванню. Є намір розглядати питання про вітчизняні та імпортні препарати за однією процедурою, замість існуючого в цей час адміністративного фіксування цін на вітчизняні препарати. Ціни узгоджуватимуться з Міністерством охорони здоров'я на основі рекомендацій консультивативної групи менеджменту ліків, яка складається з двох представників кожного з міністерств: фінансів, охорони здоров'я, економіки та Ради фондів страхування здоров'я. Рекомендації ґрунтуються на таких критеріях:

- рівень цін у країнах з аналогічним валовим продуктом на душу населення;
- порівняння цін на вітчизняні та імпортні препарати;
- обсяг фактичного і заявленого продажу;
- результати фармакоекономічного аналізу.

При підготовці цього Закону було використано деякі положення Директиви ЄС 89/105/EEC від 21.12.88 р. про прозорість ціноутворення в ЄС для встановлення критеріїв та процедур [2].

У Румунії за встановленням норм, регулюючих ціноутворення як на імпортні, так і на вітчизняні препарати, відповідає Міністерство охорони здоров'я. Згідно з існуючими розпорядженнями виробник може періодично коректувати ціни на вітчизняні препарати на основі індексу інфляції та знецінення місцевої валюти. Однак він зобов'язаний повідомляти Міністерство охорони здоров'я про такі коректування. Ціни на нові ліки встановлюються на основі традиційного методу — витрати плюс прибуток, при цьому обґрунтуються суми витрат. Необхідну документацію щодо ціни потрібно подавати в Міністерство охорони здоров'я принаймні за 15 днів до випуску препарату на ринок. Цей механізм є досить чутливим, оскільки дозволяє значно знизити затримки в часі при регулюванні цін у зв'язку з інфляцією.

У Румунії застосовуються диференційовані торговельні націнки. Максимальна націнка, що встановлюється оптовими та роздрібними підприємствами при продажу ліків не може перевищувати 33 % від ціни виробника і розподіляється між ними 9 і 24 % відповідно. Що ж до імпортних препаратів, то націнки на них встановлюються у процентах від величини, отриманої при підсумовуванні ціни ROL (ціна за рахунком-фактурою помножена на валютний курс, що був на дату видачі документації замовлення) на ліки, митного збору, ПДВ (19 %), націнки імпортера (17 %) і маржі за ризик девальвації, причому для імпортних ліків вони також розподіляються між оптовими і роздрібними продавцями [11].

У Румунії діє позитивний список лікарських засобів, які підлягають відшкодуванню відповідно до еталонних цін. Еталонна ціна встановлюється для ліків, що повністю або частково відшкодовуються, і дорівнює мінімальній ціні відповідної активної субстанції. Таким чином, сучасна система відшкодування сприятлива для місцевих виробників, чиї препарати користуються значними ціновими перевагами.

У Росії відповідно до Постанови Уряду Російської Федерації (УРФ) № 347 «Про заходи державного контролю за цінами на лікарські засоби» від 29.03.99 р. прийнятий «Порядок державної реєстрації відпускних цін виробників і встановлення оптових та роздрібних надбавок до відпускних цін виробників на лікарські засоби, включені до Переліку життєво необхідних і найважливіших лікарських засобів та виробів медичного призначення (ЖНЛЗ)». Відповідно до зазначеного Порядку на федеральному рівні узгоджувалися і встановлювалися відпускні ціни підприємств-виробників на вітчизняні та імпортні ЖНЛЗ. На регіональному рівні встановлювалися оптові та роздрібні надбавки, нараховані від зареєстрованої ціни і додані до фактичних цін на лікарські засоби. Однак, як показав проведений у Росії моніторинг цін, введена система контролю цін поки не дозволила забезпечити повною мірою досягнення основної мети — зниження роздрібних цін на ЛЗ та економії бюджетних витрат [1, 3, 5]. Тому для коректування діючого механізму державної реєстрації цін, 09.11.01 р. було прийнято нову Постанову УРФ № 782 «Про державне регулювання цін на лікарські засоби» і «Положення про державне регулювання цін на життєво необхідні і найважливіші лікарські засоби». Відповідно до нової Постанови у Російській Федерації, як і раніше, зберігається принцип регулювання граничних відпускних цін виробника на ЖНЛЗ на федеральному рівні і граничних оптових та роздрібних надбавок на регіональному рівні. Однак тепер граничні оптові та роздрібні надбавки будуть обчислюватися і встановлюватися до фактичної відпускної ціни на вітчизняні ЛЗ або контрактної ціни на ліки іноземного виробництва при їх прямій закупівлі (не перевищуючої зареєстрованої граничної ціни встановленої виробником у валюті, перерахованій у рублі за курсом Центрального банку Російської Федерації на дату її державної реєстрації), або до відпускної ціни, встановленої організацією, що займається оптовою торгівлею і закуповує лікарські засоби за рахунок власних коштів

безпосередньо у виробників. Ціни на ЛЗ, що пройшли державну реєстрацію відповідно до Постанови УРФ від 29.03.99 р. № 347, вважаються граничними відпускними цінами, встановленими виробниками, і не підлягають перереєстрації у зв'язку з цією Постановою. Також введено щоквартальну систему подання інформації на федеральний рівень за визначену формулою про розміри встановлених у суб'єктах Російської Федерації граничних оптових і роздрібних надбавок. Міністерству промисловості, науки і технологій доручено кожне півріччя проводити аналіз фінансово-економічного стану виробників ЛЗ і давати пропозиції про вдосконалення цінової реєстрації у фармацевтичній промисловості [4].

Практика роботи щодо реалізації цін на ЛЗ у Росії виявила низку істотних недоліків. Це і громіздкий механізм узгодження, реєстрації та перереєстрації цін, і складнощі процесу доведення зареєстрованих цін до підприємств оптової та роздрібної торгівлі, і багаторівантність формування цін, і різне розуміння і трактування порядку введення в дію зареєстрованих цін. Тому робота по вибору найефективнішої моделі державного регулювання цін триває.

Узагальнені результати досліджень діючих систем ціноутворення у країнах Центральної та Східної Європи подано в табл.

Резюмуючи викладене про діючі системи ціноутворення, потрібно зробити висновок про те, що в усіх країнах Центральної та Східної Європи застосовується державне регулювання цін на лікарські засоби. Однак міра державного впливу на процес формування цін у цих країнах неоднакова, як і сфери його застосування. У більшості країн (Угорщина, Польща, Румунія, Росія) застосовується поєднання державного регулювання і вільного ціноутворення на ЛЗ (змішана система ціноутворення). У країнах, де державним регулюванням цін охоплені всі лікарські препарати, зареєстровані на ринку (Чехія, Словаччина, Словенія), у цей час йде перегляд чинних законодавств в галузі ціноутворення для послаблення режиму жорсткої регламентації цін і зменшення сфер його застосування.

Державне регулювання цін у країнах Центральної та Східної Європи ґрунтуються, як правило, на застосуванні системи реєстрації цін. Реєстрації звичайно підлягають максимальні ціни, на вітчизняні та на імпортні препарати. Також допускається перереєстрація цін, що дозволяє врахувати інфляцію і підвищення валютного курсу. У більшості країн регулювання цін шляхом їх реєстрації розповсюджується тільки на препарати, вартість яких підлягає відшкодуванню, для стимулювання витрат на лікування. На препарати, не охоплені системою відшкодування з боку страхових або бюджетних органів, розповсюджується вільне ціноутворення. Потрібно зазначити, що на препарати, які підлягають відшкодуванню, процес реєстрації їх максимального рівня, як правило, здійснюється в поєднанні з еталонним ціноутворенням. Введення максимального рівня цін (еталонних цін), що відшкодовуються, дозволяє не тільки знижувати витрати на лікування, але і є механізмом непрямого регулювання цін. Це пов'язано з тим, що фірми зацікавлені знижувати ціни до рівня еталонних для того, щоб захистити споживача від доплат за ліки і тим самим забезпечити достатній рівень попиту на препарат. Тому, на наш погляд, однією з причин того, що реєстрація цін в Росії не дозволяє забезпечити повною мірою зниження роздрібних цін на ЛЗ і економію бюджетних витрат, є відсутність умов системи еталонних цін.

Загалом ціни на місцеві препарати у країнах, що досліджуються, досить низькі. Це стимулює певною мірою розвиток вітчизняної фармацевтичної промисловості, але разом з цим дозволяє обмежити витрати на відшкодування вартості ЛЗ.

У країнах Центральної та Східної Європи діють різноманітні механізми узгодження і встановлення максимальних цін, що реєструються, починаючи від

Аналіз систем ціноутворення на лікарські засоби у країнах Центральної та Східної Європи

| Країна | Порядок формування цін | Препарати, що підлягають регулюванню | Методи регулювання цін | Механізм встановлення цін | Відшкодування вартості ЛЗ | Рівень відшкодування вартості ЛЗ | Порядок встановлення еталонних цін | Мінімальна ціна у групі АТС | Ціноутворення на інноваційні ЛЗ |
|---|---|--|--|---|--|----------------------------------|--|-----------------------------|--|
| Чеська Республіка Державне регулювання | | | | | | | | | |
| Словаччина | Те ж | « | Реєстрація цін (шорічна) | « | Непрозорий | Список відшкодованих цін ЛЗ | Еталонні ціни | Те ж | Ціни на рецептурні препарати порівнюються з цінами, встановленими виробником в інших країнах |
| Словенія | « | « | Адміністративне встановлення цін | Середня ціна трьох еталонних країн. | Знижуvalnyj koefitsjent | — | — | — | Без знижувального коефіцієнта |
| Угорщина | Державне регулювання + вільне ціноутворення | Рецептурні препарати | Реєстрація цін (шорічна) | Ведення переговорів. Позитивний коefitsjent | Порівняння з цінами списку виробника в інших країнах | Регулювані ціни | — | — | Ціни на рецептурні препарати порівнюються з цінами, встановленими виробником в інших країнах |
| Польща | Те ж | Препарати, що відшкодуються. Вітчизняні препарати | Те ж | Фіксація прибутку вітчизняних ЛЗ. Ведення переговорів щодо імпортних ЛЗ. Єдина диференційована оптова та роздрібна надбавка | Список відшкодованих цін ЛЗ | Еталонні ціни | Ціна вітчизняного препарату | На загальній основі | На загальній основі |
| Румунія | « | Вітчизняні. Імпортні (в частині торговельної надбавки) | Декларація цін на вітчизняні препарати. Фіксування торговельної надбавки на вітчизняні та імпортні препарати | Декларація цін. Єдина диференційована оптова та роздрібна надбавка | Позитивний список | — | Мінімальна ціна серед препаратів з однаковим МНН | — | Витрати + прибуток |
| Росія | « | Препарати за Переліком ЖННЛЗ | Реєстрація ЖННЛЗ. | Декларація цін. Порівняння з цінами міжнародної торгівлі (імпортні ЛЗ). Регіональні оптові та роздрібні надбавки | Перелік ЖННЛЗ | — | — | — | На загальній основі |

непрозорих (Чехія, Словаччина), шляхом ведення переговорів (Угорщина, Польща), декларації цін (Румунія, Росія), до врахування цін еталонних країн та міжнародної торгівлі (Словенія, Угорщина, Росія). При встановленні еталонних цін в у цих країнах використовуються такі три підходи:

- мінімальна ціна у групі препаратів відповідно до класифікаційної системи АТС (Чехія, Словаччина);
- ціна вітчизняного препарату (Польща);
- мінімальна ціна серед препаратів з однаковим міжнародним непатентованим найменуванням (Румунія).

Відмітною особливістю більшості країн Центральної і Східної Європи є те, що в галузі забезпечення лікарськими засобами діє система протекціонізму місцевим виробникам. Пояснююється це, мабуть, тим, що зазначені держави поступаються провідним країнам ЄС за рівнем розвитку як загалом, так і в галузі фармацевтичної діяльності. Тому заходи протекціонізму використовуються не тільки для зниження витрат на лікування, але і для деякого захисту свого ринку, забезпечення конкурентоспроможності вітчизняної продукції, а також створення умов для розвитку національної промисловості. У той же час в ряді країн при підготовці національної законодавчої бази охорони здоров'я використовуються деякі положення Директиви ЄС 89/105/EEC про прозорість ціноутворення в ЄС.

Ураховуючи досвід побудови систем ціноутворення на ЛЗ у країнах Центральної та Східної Європи, потрібно зазначити, що для розробки в Україні ефективної системи реєстрації цін на лікарські препарати, включені до Національного Переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів та виробів медичного призначення (відповідно до постанови Верховної Ради України від 21.06.01 р. № 2564-III «Про інформацію Кабінету Міністрів України по здійсненню політики державного регулювання цін на лікарські засоби та вироби медичного призначення» і постанови КМ України від 16.11.01 р. № 1499 «Про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України») необхідно створення умов для можливості застосування еталонного ціноутворення шляхом введення системи медичного страхування і розробки механізму відшкодування вартості препаратів.

1. Кульчик Н.Я. // Економ. вестн. фармации. — 2000. — № 6. — С. 80–88.
2. Лицензирование в Европейском Союзе: фармацевтический сектор / Редакторы-составители В.А.Усенко, А.Л.Спасокукоцкий. — К.: Морион Лтд., 1998. — С. 319–326.
3. Мошкова Л., Кульчик Н. // Ремедиум. — 2000. — № 5. — С. 38–41.
4. О государственном регулировании цен на лекарственные средства. Постановление Правительства Российской Федерации от 09.11.01 № 782 // Фармац. вестн. — 2001. — № 36. — С. 13.
5. О мерах государственного контроля за ценами на лекарственные средства. Постановление Правительства Российской Федерации от 29.03.99 № 347 // Ремедиум. — 1999. — № 4. — С. 35–37.
6. EU Accession by Central and East European Countries. — Luxembourg: EC Office for Official Publications, 2000. — 18 р.
7. The Guide to European pricing and reimbursement systems. An essential insight into European pricing and reimbursement systems. — Brussel: URCH Publishing, 2000. — 183 р.
8. Health Care Systems in Transition. The European Observatory on health care systems in a partnership between the WHO Regional Office for Europe, the Government of Norway, the Government of Spain, the European Investment Bank, the World Bank, the London School of Economics and Political Science. — Luxembourg: EC Office for Official Publications, 2000. — 82 р.
9. Horvath B., Varvasovsky Z. Pricing and Reimbursement of Pharmaceuticals. — Budapest: National Health Insurance Fund, Ministry of Health, 2001. — 10 р.
10. Markets of Opportunity — Hungary. Market Access and Compliance Report. — Washington: US Department of Commerce, 2000. — 12 р.
11. Pharmaceutical Industry Overview. Romania. — Bucharest: Consulting Company Raiffeisen Capital & Investment S.A., 2000. — 12 р.
12. Prokes M. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement. — Praha: Ministry of Health. — 2001. — 10 р.
13. Submission of the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. For National Trade Estimate Report on Foreign Trade Barriers (NTE). — Washington: PhRMA, 2001. — P. 87–89, 113–116.

14. TACIS Enterprize Privatisation and Restructuring Programme Assistance in Restructuring the Pharmaceutical Industry. Country Profile of Poland. CII Group. — Luxembourg: Office for Official Publications of EC, 1999. — 48 p.
15. Tahotna L. Pharmaceutical Market. Slovakia. Industry Sector Analysis Series. — Washington: US Trade and Commerce Agency, 1998. — 19 p.

Надійшла до редакції 04.04.2002.

О.П.Пивень, Л.Л.Нестеренко

ЦЕНООБРАЗОВАНИЕ НА ГОТОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В СТРАНАХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЫ

Исследования действующих систем ценообразования на лекарственные средства в странах Центральной и Восточной Европы показали, что во всех странах применяются механизмы государственного регулирования цен. В большинстве из них используется сочетание регулируемых и свободно назначаемых цен. Определено, что государственный контроль цен в этих странах основан, как правило, на применении системы регистрации цен и эталонного ценообразования. Исследованы основные механизмы установления максимальных регистрируемых и эталонных цен. Выявлено, что в области обеспечения лекарственными средствами в странах Центральной и Восточной Европы действует система протекционизма местным производителям.

O.P.Piven, L.L.Nesterenko

FINISHED DRUGS PRICING IN CENTRAL AND EAST EUROPE COUNTRIES

SUMMARY

The investigations of acting pharmaceutical pricing systems in Central and East Europe countries were carried out. It was established that mechanisms of government price control are in use in all countries. In a majority of those the combination of controlled prices and freely designated prices is in use. It was determined that government price control in these countries is based usually on the system of price registration and reference pricing. The main mechanisms of maximum registered prices establishing were investigated. It was revealed that in the field of provision with drugs in the Central and East Europe countries the system of protectionism for local manufacturers is in action.

●
УДК 614.27.003 (477+438)

С.І.ТЕРЕЩУК, канд. фармац. наук, доц., ДІОНІЗІЙ МОСКА, д-р фармац. наук, проф., ДАРІЙ МОСКА, магістр-інженер, Т.О.ТЕРЕЩУК, канд. фармац. наук, О.ЛАБУСЬ, студент

*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького,
Шльонська медична академія, Республіка Польща,
Аптека «Королівська Гута», Хожув, Республіка Польща*

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СИСТЕМ ОПОДАТКУВАННЯ ЗАРОБІТНОЇ ПЛАТИ ПРАЦІВНИКІВ АПТЕК В УКРАЇНІ І ПОЛЬЩІ

Заробітна плата є основним джерелом доходів працівників і найсильнішим мотиватором трудового потенціалу більшості населення. Держава зацікавлена в тому, щоб працяожної людини використовувалася найбільш продуктивно, а заробітна плата була головним важелем у розбудові підприємства. Заробітна плата є індикатором не тільки ефективності виробництва, продуктивності праці, конкурентоспроможності, а й життєвого рівня працівників. Її стан, форми реалізації, частка у валовому внутрішньому продукті характеризують процеси суспільного відтворення, можливості розвитку економіки в цілому [3].

Однією зі складових механізму державного регулювання оплати праці є законодавче встановлення рівня оподаткування доходів працівників. Від того,

наскільки ефективним є таке оподаткування, залежить, з одного боку, виконання державного бюджету, з іншого — рівень мотивації працівників. Високі ставки прибуткового податку, низька мінімальна заробітна плата призводять до послаблення мотивації праці, знижують рівень її продуктивності змушують працівників приховувати частину доходу від оподаткування. Помірні ставки податків, навпаки, сприяють більш справедливому перерозподілу доходів у суспільстві, стимулюючи економічне зростання [6, 8].

Ми поставили собі за мету узагальнити дані про існуючі системи оподаткування заробітної плати працівників аптек в Україні та інших країнах, насамперед, у Польщі.

Серед всіх податкових платежів до державного бюджету найбільшу питому вагу становлять прямі податки, які сплачують фізичні та юридичні особи. Для фізичних осіб головним податком є прибутковий, який сплачується з усіх доходів громадян, отриманих як за місцем основної праці, так і в інших місцях. Доходи з основного місця праці оподатковуються за прогресивною шкалою і збільшуються при збільшенні доходу працівника.

Різні країни мають різні ставки податку — від 61 % у Фінляндії до 29 % у Канаді. Але такі досить високі ставки цього податку у більшості країн світу за рахунок різних пільг та інших заходів можуть бути зменшені, і, таким чином, цей податок не є засобом пограбування громадян. Крім того, при розрахунку цього податку встановлюється високий неоподатковуваний мінімум доходів громадян, який теж зменшує розмір податку [1, 7].

У США діють п'ять податкових ставок, згідно з якими всі платники розподіляються залежно від сімейного стану. До доходу платника відносяться всі види його доходів, у т.ч. заробітна плата, доходи від підприємницької діяльності, пенсія, різні виплати із страхових фондів та ін. З цих доходів знімаються ділові витрати, які пов'язані з отриманням даного доходу: придбання та утримання земельної ділянки, споруд, будівлі, поточні витрати. Крім того, з чистого доходу віднімаються різні пільги та неоподатковувані мінімуми, а також внески в благодійні фонди, витрати на медичне обслуговування тощо. Ставка податку залежно від категорії оподаткування громадян коливається від 15 до 9,6 %.

Особливістю сплати прибуткового податку у Великобританії є те, що всі доходи громадян поділяють на окремі частини, залежно від виду доходу та джерел його отримання. Оподаткуванню підлягає весь річний доход, з відрахуванням дозволених законодавством пільг та знижок. При розрахунку прибуткового податку застосовуються універсальні знижки, серед яких — додаткові сімейні, особисті та інші, які переглядаються щороку залежно від економічних обставин, що склались у державі. Залежно від рівня доходу у Великобританії встановлено три ставки податку — 20, 25, 40 %.

Досить високі ставки прибуткового податку існують у Німеччині — від 19 до 53 %. Встановлено різний рівень неоподатковуваного мінімуму для сімейних та несімейних громадян. Діє також велика кількість пільг — на дітей, пільги за віком, у зв'язку з надзвичайними обставинами (хвороба, нещасний випадок). Об'єктом оподаткування є всі види доходу, з якого відраховуються витрати із внесків на медичне страхування та страхування житла, церковний податок, витрати на професійну освіту тощо.

В Австрії діючим законодавством передбачено сім категорій оподатковуваного доходу залежно від виду та сфери діяльності. Прибутковий податок розраховується в кінці календарного року на базі отриманого доходу і сплачується щоквартально авансовим способом. Розрахунок податку до сплати здійснюється відповідно до шести ставок від 1 до 50 % з відрахуванням корегуючої суми. Гнучкість від здійснення оподаткування дає можливість зменшити суму залежно від виду діяльності та наданих пільг.

У Франції прибутковий податок становить 18 % і стягується з усіх видів доходів, у т.ч. з заробітної плати, винагород, пенсії, ренти тощо. Від отриманих доходів відраховуються цільові витрати на харчування, а також ті витрати, які надаються особам похилого віку та інвалідам. Як і в інших країнах, у Франції визначається неоподатковуваний рівень доходів, а далі податок розраховується за прогресивною шкалою — від 0 до 56,8 %.

В Іспанії в базу до оподаткування включаються всі доходи, а саме: заробітна плата, пенсії, допомога по безробіттю, доходи від капіталу, від підприємницької та професійної діяльності. З бази оподаткування віднімаються відрахування на соціальне страхування, профспілкові внески, витрати на кожну дитину та утримання, внески у фонд інвалідів, на благодійні цілі, а також 15 % витрат на ліки, підтверджені відповідними документами.

Відносно високі ставки прибуткового податку існують в Японії. Як і в більшості держав світу, його стягнення здійснюється за прогресивною шкалою і ставки коливаються від 10 до 50 %. Крім державного прибуткового податку, проводиться сплата у професійний бюджет за трьома ставками — 5, 10 і 15 %, а також у місцеві органи. Окремо визначається сума податку на кожного мешканця держави, яка сплачується один раз на рік. Таким чином, оподаткування фізичних осіб проводиться за досить високими ставками. Попри це встановлено значний розмір неоподатковуваного доходу громадян, при якому враховується сімейний стан платника. Від сплати податку звільняються витрати на лікування. Пересічний громадянин Японії, якщо він має середні доходи, може бути звільнений від оподаткування на 30 %.

Ще вищий рівень обкладання доходів існує в Данії. У цілому прибутковий податок складається з трьох частин — державного, муніципального та церковного податків. Відсоткова ставка податку становить 61 %, у т.ч. ставка муніципального та церковного податку в середньому — близько 30 %. При цьому громадянам надається низка пільг.

У Швеції до сукупного доходу для оподаткування включається заробітна плата, всі види виплат, пенсії, оплата праці в натуральній формі. Оподаткування проводиться за двома ставками. Якщо сума доходу не перевищує визначені суми, то ставка муніципального податку становить 32 %, якщо доход більший — додатково знімається ще 25 %. Таким чином, максимальна ставка податку — 57 %.

Отже, у більшості країн світу діють досить високі стандартні ставки оподаткування. Але наявність великої кількості пільг, знижок, можливості вибору різних варіантів оподаткування дає змогу знизити загальні та індивідуальні ставки в 1,5–2 рази і зменшити податковий тягар для громадян.

В Україні згідно з діючим законодавством ставка оподаткування максимального доходу становить 40 %. Ale сама шкала побудована з недоліками. При стягненні цього податку визначений неоподатковуваний мінімум доходів громадян, який нині не прив'язаний до прожиткового мінімуму (365 грн.) та мінімальної заробітної плати (140 грн.). Мінімальна заробітна плата оподатковується за третьою ставкою загальної шкали оподаткування (табл. 1). Склалася ситуація, яка не існує в жодній країні світу, коли неоподатковуваний мінімум у вісім разів менший від мінімальної заробітної плати [2].

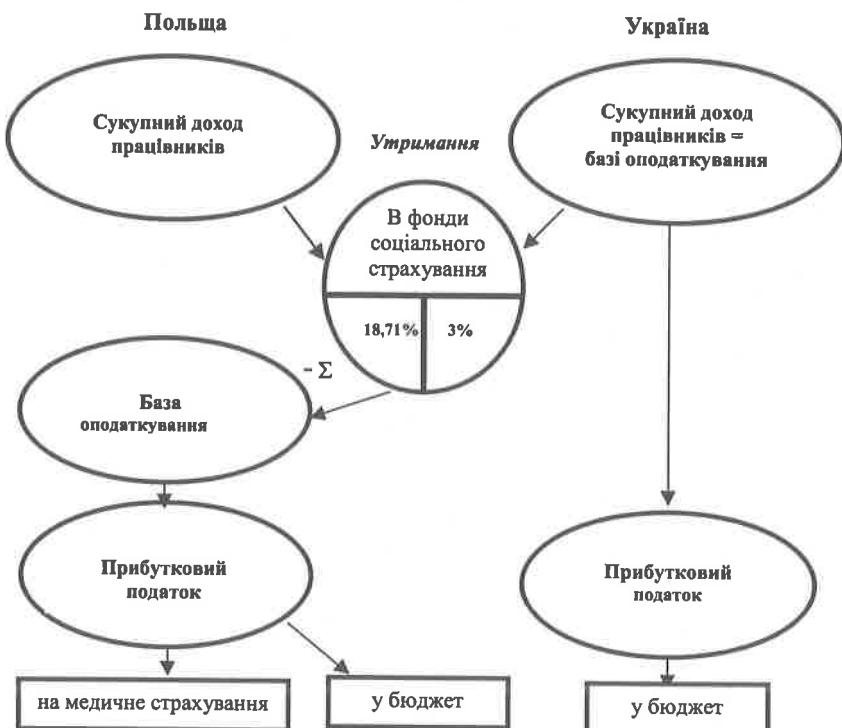
У Польщі прийнято спосіб нарахування прибуткового податку за зразком більшості країн світу, коли сума для оподаткування зменшується на відрахування до фондів соціального страхування, а саме пенсійного, з інвалідності і на випадок захворювання (схема).

Суми прибуткового податку з працівників обчислюються за трьома ставками залежно від розміру доходу [9]. В таблиці 2 наведено розміри прибуткового податку з річного і місячного доходу працівника у польських злотих (зл.).

Таблиця 1
Ставки прибуткового податку в Україні

| № | Місячний сукупний доход, грн. | Ставки та розміри податку |
|---|-------------------------------|--|
| 1 | До 17 | Не оподатковується |
| 2 | 18—85 | 10 % з суми, що перевищує 17 грн. |
| 3 | 86—170 | 6 грн. 80 коп. + 15 % з суми, що перевищує 85 грн. |
| 4 | 171—1020 | 19 грн. 55 коп.+ 20 % з суми, що перевищує 170 грн. |
| 5 | 1021—1700 | 189 грн. 55 коп. + 30 % з суми, що перевищує 1020 грн. |
| 6 | 1701 і вище | 393 грн. 55 коп. + 40 % з суми, що перевищує 1700 грн. |

Схема оподаткування заробітної плати працівників аптек в Польщі та в Україні



Примітка. Σ — витрати, що пов'язані з отриманням доходу; місячна ставка на 2002 р. — 96,26 зл. для працівників, які працюють за місцем проживання, і 120,33 зл. — поза місцем проживання.

Таблиця 2
*Ставки прибуткового податку в Польщі на 2002 р.**

| База оподаткування річна (місячна)*, зл. | | Ставки та розміри податку, зл. |
|--|---------------|---|
| більше | до | |
| 37 024 (3085) | 37 024 (3085) | 19 % мінус 518,16 (43,18) |
| 74 048 (6170) | 74 048 (6170) | 6516,40 (542,97) + 30 % з суми понад 37 024 (3085) |
| 74 048 (6170) | 74 048 (6170) | 17 623,60 (1468,47) + 40 % з суми понад 74 048 (6170) |

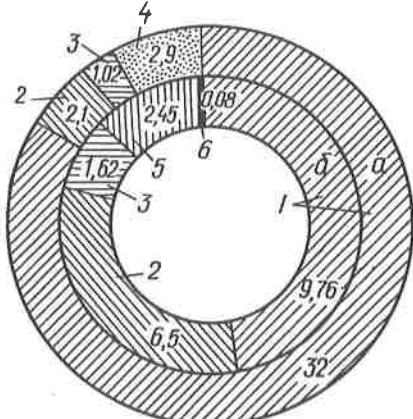
*У таблиці подано річні ставки прибуткового податку в Польщі, а в дужках наведено перерахунок на місячні ставки. Наприклад, якщо працівник на 1 серпня сумарно від початку року отримав доход понад 37 024 зл., то прибутковий податок від зарплати за серпень і в наступних місяцях буде розраховуватись з урахуванням вишого податкового порогу. Натомість, у кінці року проводиться розрахунок з податковими органами щодо річної сплати прибуткового податку.

Як бачимо, прийнята у Польщі система оподаткування заробітної плати є більш сучасною ніж в Україні, бо базою для нарахування податку є сукупний доход працівника, зменшений на відрахування до фондів соціального страхування. Крім того, частина прибуткового податку спрямовується на медичне страхування.

Порівняльний аналіз сум утримань із заробітної плати у Польщі та в Україні наведено в табл. 3.

Як видно з даних, поданих у табл. 3, прибутковий податок за ставками, прийнятими в Україні, в сумовому виразі вдвічі більший, ніж у Польщі. Крім того, у Польщі внески на медичне страхування тільки зменшують суму прибуткового податку, що підлягає перерахуванню у бюджет, і не торкаються суми, отриманої на руки працівником (графа 13). Менша сума до виплати у Польщі зумовлена більшими утриманнями у фонди соціального страхування (18,71 % проти 3 % в Україні).

Крім оподаткування доходів фізичних осіб, підприємства — юридичні особи з нарахованої заробітної плати сплачують у відповідні фонди внески за встановленими ставками (рис.) [1].



Ставки обов'язкових нарахувань на заробітну плату для працівників аптек в Україні і Польщі, %:

а — Україна, б — Польща, 1 — пенсійний фонд, 2 — на випадок безробіття, 3 — від нещасного випадку, 4 — на випадок втрати працевздатності, 5 — фонд праці, 6 — фонд гарантования виплат

Як видно з рис., юридичні особи у Польщі сплачують п'ять податків на заробітну плату в розмірі 20,41 %, в Україні — чотири податки в розмірі 38,02 %. Хоча ставки внесків у фонди соціального страхування в Україні в 1,9 разу більші, ніж у Польщі, це не забезпечує належного рівня опіки населення в Україні.

Таблиця 3
Розрахункова відомість із заробітної плати за місяць

| Країна | Доход | Утримання | | | Бази для розрахунку | Сума прибуткового податку, у т.ч. | | | | | | |
|---------|-----------|--|--|---------------------------------|---------------------|--|-----------------------|--------|--------|------|--------|--------|
| | | ставка, сума страхових внесків до фондів | витрати на внесків на соціального страхування разом з тимчасової непрацевздатності | прибуткового податку, зл., грн. | | відносок до медичне страхування, зл., грн. | до виплати, зл., грн. | | | | | |
| Польща | 1000 зл. | 9,76 % 97,6 зл. | 6,5 % 65 зл. | 2,45 % 24,5 зл. | 18,71 % 187,10 зл. | 96,26 | 812,90 | 716,64 | 92,98 | 63,0 | 29,98 | 719,92 |
| Україна | 1000 грн. | 2,0 % 20,0 грн. | 0,5 % 5,0 грн. | 0,5 % 5,0 грн. | 3 % 30,0 грн. | — | — | 1000,0 | 185,35 | — | 185,35 | 784,65 |

*Суми розраховані за ставками, наведеними в табл. 1 і 2.

Висновки

1. В Україні об'єктивно визріла необхідність змін у системі оподаткування доходів фізичних осіб, бо існуюча система не забезпечує достатніх надходжень до бюджету, а громадяни не відчувають реальної віддачі від сплачених податків.

2. Навантаження на підприємства з обов'язкових нарахувань на заробітну плату в Україні майже в 1,8 разу більші, ніж у Польщі, що створює значний податковий тиск на юридичні особи.

3. Нова система оподаткування доходів громадян повинна обов'язково враховувати світовий досвід, наприклад Польщі, коли доход (база оподаткування) зменшується на життєво необхідні витрати громадян. Крім того, для поліпшення становища в Україні необхідно залучати якомога більше платників податків з «тіньової» до офіційної економіки, збільшити як розмір заробітної плати кожного працюючого, так і неоподатковуваний мінімум доходів громадян.

1. Безпалько О. // Економіст. — 2001. — № 11. — С. 43—45.
2. Декрет Кабінету Міністрів України від 26.12.1992 р. № 13—92 «Про прибутковий податок з громадян» // Податкове планування. — 2001. — № 10. — С. 47—55.
3. Єлісеєв А. // Податкове планування. — 2001. — № 10. — С. 40—42.
4. Закон України «Про розмір внесків на деякі види загальнообов'язкового державного соціального страхування» від 11.01.2001 р. № 2013 // Дебет-Кредит. — 2001. — № 8—9. — С. 91—92.
5. Закон України «Про збір на обов'язкове пенсійне страхування» від 26.06.1997 р. № 400/97-ВР зі змінами та доповненнями // Там же. — 2002. — № 1. — С. 70—72.
6. Лекарь С. // Економіка, фінанси, право. — 2001. — № 11. — С. 32—35.
7. Литвиненко Я. // Там же. — 2001. — № 10. — С. 22—28.
8. Куфта Н. Оплата праці: проблеми теорії та практики. — Л., 2000.
9. Ściągawka przedsiębiorcy. Terminy. Stawki. Limity. — Rzeczpospolita. Warzawa. Styczeń. — 2002.

Надійшла до редакції 18.04.2002.

С.И.Терещук, Дионизий Моска, Дариуш Моска , Т.О.Терещук, О.Лабусь

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СИСТЕМ НАЛОГООБЛОЖЕНИЯ ЗАРАБОТНОЙ ПЛАТЫ АПТЕЧНЫХ РАБОТНИКОВ В УКРАИНЕ И ПОЛЬШЕ

Проведен сравнительный анализ систем налогообложения физических и юридических лиц по заработной плате в Украине и Польше. Показано, что в Польше используется более гибкая и прозрачная система налогов, при которой база для налогообложения уменьшается на жизненно необходимые затраты граждан.

S.I.Tereshchuk, Dioniziy Moska, Dariush Moska, T.O.Tereshchuk, O. Labus'

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF SYSTEMS OF THE TAXATION OF WAGES OF PHARMACIES WORKERS IN UKRAINE AND POLAND

SUMMARY

The comparative analysis of taxacion systems of private individuals and ownershipes's wages in Ukraine and Poland has been carried out. It is established, that more flexible and transparent system of the taxes is used in Poland, according to which the base for the taxation decreases on living expenses of the citizens.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА

УДК 614.27

О.В.ЮРЧЕНКО, провізор, О.Б.БЛАВАЦЬКА, канд. фармац. наук

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

ПРОБЛЕМИ ПРАВОВОГО ТА ІНФОРМАЦІЙНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ХВОРИХ ПРИ САМОЛІКУВАННІ

Останнім часом в Україні дуже актуальною є проблема безконтрольного застосування лікарських засобів. Світові тенденції зростання питомої ваги препаратів безрецептурного переліку в загальному обсязі споживання ліків мають в Україні свою специфіку. Це зумовлено відсутністю чітких стандартів лікування та механізму компенсації хворим коштів за придбані ліки, комерціалізацією системи охорони здоров'я, неналежним контролем за невилісовуванням рецептивів лікарями, падінням купівельної спроможності більшої частини населення і низкою інших причин.

Численні публікації у фахових періодичних виданнях присвячені проблемі фармацевтичної опіки при самолікуванні. Зокрема, цією проблемою займаються львівські вчені: професори Б.Л.Парновський, С.С.Хмелевська, Т.Г.Калинюк, а також харківські вчені: професори В.П.Черних, І.А.Зупанець та їх учні [1–8]. Визначення терміну «самолікування» в їх роботах подано таким чином: *самолікування* — це розумне використання споживачем лікарських засобів, що знаходяться у вільному продажу для профілактики та лікування порушень самопочуття і симптомів, розпізнаних ним самим [6]. У 1994 р. за рішенням Міжнародної асоціації виробників препаратів ОТС (безрецептурних препаратів) термін «самолікування» замінили на «відповідальне самолікування», отже, *відповідальне самолікування* — це лікування, при якому відповідальність за його результати бере на себе хворий. При цьому і лікар, і провізор зобов'язані консультувати хворого й інформувати його про переваги та недоліки використання конкретних лікарських засобів. Такі консультації та інформаційне забезпечення є необхідною складовою частиною фармацевтичної опіки, як комплексної програми взаємодії лікаря і провізора протягом усього періоду медикаментозної терапії, починаючи від відпуску лікарського засобу і до повного закінчення прийому припарату [1, 2, 5].

У плані правового забезпечення даної проблеми насамперед слід назвати Закони України: «Про захист прав споживачів» від 12 травня 1991 р. (ст. 3, 18); «Про рекламу» від 3 липня 1996 р. (ст. 20) та низку підзаконних нормативно-правових актів, зокрема накази МОЗ України № 177 від 10.07.1997 р. «Про затвердження нормативних актів з питань реклами лікарських засобів»; № 163 від 03.05.2001 р. «Про затвердження вимог до інформації про застосування лікарського засобу» з доповненнями, внесеними наказом МОЗ № 442 від 01.11.2001 р. Ці документи регламентують вимоги до інформації, що надається споживачеві для безпечного та ефективного використання лікарських засобів.

Відповідно до вищезазначених наказів інформація про лікарський засіб, його властивості і безпечне та ефективне використання диференціється на орієнтовану на лікаря та на хворого і надається у вигляді інструкції про медичне застосування препарату (інформація для лікаря), листка-вкладки (інформація для пацієнта), а також у вигляді напису на упаковці (етикуетці). Маркування, що наноситься на этикуетку, зовнішню та внутрішню упаковку

лікарського засобу, повинно містити такі відомості: назву лікарського засобу; назву й адресу його виробника; реєстраційний номер; номер серії; способи застосування; дозу діючої речовини в кожній одиниці та їх кількість в упаковці; термін придатності; умови зберігання; запобіжні заходи.

До кожного лікарського засобу, що реалізується, додається інструкція про його застосування, яка повинна містити назву лікарського засобу, загальну характеристику (хімічну назву, основні фізико-хімічні властивості, склад), відомості про фармакологічні властивості, показання до застосування, протипоказання, взаємодію з іншими лікарськими засобами, способи застосування та дози, побічну дію, запобіжні заходи, форми випуску, умови та терміни зберігання, умови відпуску.

Ще одна принципова вимога до інформації для пацієнта — вона має бути викладена у формі і термінології, доступній для споживача, особливо якщо він застосовує лікарський засіб самостійно; інформація також не повинна налякати хворого, аби він не втратив надію на одужання або не сумнівався в обґрунтованому призначенні/виборі лікарського засобу.

Отже, надаючи інформацію споживачеві лікарського засобу, слід керуватися тим, що він має знати, в яких випадках можна лікуватися без допомоги лікаря або провізора і які лікарські засоби і як треба використовувати. Споживач має докладно ознайомитися з порадами щодо їх безпеки і правильного використання.

Ми вже знайомили фармацевтичну громадськість з рекомендаціями ВООЗ щодо організації належної фармацевтичної діяльності, зокрема з питань фармацевтичної опіки при реалізації лікарських засобів [1].

На відміну від країн ЄС, де безрецептурні препарати поділяються на дозволені до реалізації через аптеки (OTC) та загальноторгову мережу (GSL), в Україні реалізація лікарських засобів дозволена лише з аптечних закладів та їх структурних підрозділів.

Метою даної публікації є ознайомити фармацевтів з досвідом деяких країн Європи та Америки (в основному Великобританії та США) з інформаційним забезпеченням пацієнтів, особливо при реалізації препаратів OTC. Крім того, ми маємо намір у цій статті надати достатню інформацію про найширше використання лікарських засобів та їх вибір для лікування. Наведена інформація розкриє потенційні можливості лікування чи профілактики або необхідні застереження. Переважно вона охоплює більшість лікарських засобів, поширених у Великобританії та в США і Канаді. Загалом основні (міжнародні) назви у цих країнах не відрізняються, але фабричні (брэнд-назви) часто інші.

Лікарські засоби не можна розглядати як засіб від хвороби, оскільки вони не можуть повністю вилікувати, а лише допомагають організму видужати шляхом підвищення захисних сил натуральним (природним) способом. Ані виробник ліків, ані лікар чи фармацевт (провізор) не можуть гарантувати, що лікарський засіб буде корисним для кожного пацієнта. Складність людського організму індивідуальна: притаманна конкретній людині реакція-відповідь, минуле і теперішнє здоров'я, вік та спадкові захворювання по-різному впливають на метаболізм ліків.

Усі ефективні ліки створюють бажані зміни в організмі, але вони можуть також спричинювати в окремих осіб негативні реакції або небажані побічні ефекти. Незважаючи на відсутність даних про абсолютну надійність нових ліків, вони виступають інструментами збереження життя та зменшення дискомфорту. Перш ніж вирішити, чи приймати ліки, кожен повинен поставити собі запитання: «Чи буде користь від цього препарату і який ступінь ризику?».

Інформація отримується від багатьох науковців, фахівців обговорюється і схвалюється великою кількістю експертів. У разі коли інформація з різних

джерел є конфліктною (не збігається), застосовується, на думку багатьох, поєднання результатів клінічної експертизи і технічних консультацій. Інформація про ліки змінюється протягом тривалого спостереження з боку клініцистів та в ході практичного використання.

Щороку додаються нові схеми лікування, а існуючі вдосконалюються. У зв'язку з тим, що інформація про лікарські засоби постійно змінюється, актуальним залишається тісний і постійний контакт пацієнта з лікарем або фармацевтом про виникаючі у нього запитання відносно лікарських засобів.

Як правило, до багатьох лікарських засобів додаються зрозумілі пояснення та пропозиції щодо використання. Завжди лікар або фармацевт забезпечує пацієнта необхідною інформацією про ліки, які йому призначаються або які він приймає, що супроводжується записами в медичній картці (історії хвороби) про призначення певних препаратів з позначками про зміни самопочуття під час або після курсу лікування.

У медичну картку (історію хвороби) вносяться важливі показники, що мали місце під час захворювання, та зазначаються попередні відчуття від фармакотерапії, а також відомості про алергічні або негативні реакції організму на введення ліків чи якихось субстанцій (інгредієнтів), притаманну алергічну симптоматику: астму, риніт, кон'юнктивіт, задуху, реакції з боку травлення. У медичній картці має бути наведений перелік усіх лікарських засобів, що приймалися пацієнтом, а також вітамінні, мінеральні комплекси; засоби, що допомагають втратити вагу; сольові та цукрові субстанції; оральні контрацептиви; тонізуючі засоби та фітопрепарати.

На призначення лікарських засобів та дозування препаратів впливають і такі фактори, як вагітність, лактація, необхідність хірургічного втручання, вік, стать тощо.

Наводимо ряд рекомендацій для пацієнта щодо використання лікарських засобів, які застосовуються у вищезазваних країнах [9].

— Пацієнт повинен не вагатися ставити запитання про лікарські засоби. Відповідно лікар або фармацевт має забезпечити його достатньою інформацією, якщо він її потребує, із відповідним записом до медичної картки (історії хвороби).

— Пацієнт повинен вивчити основні (міжнародні) та фабричні (брренд-назви) назви усіх препаратів, що вживає, навіть записати їх, щоб краще запам'ятати. Наприклад, ацетамінофен є основною назвою препарату, що відповідає бренд-назві «Тайленол». Якщо лікарський засіб являє собою суміш окремих інгредієнтів, треба вивчити назви основних складових.

— Ніколи не слід вживати медикаменти у темряві! Пацієнт має перевірити етикетку перед кожним вживанням лікарського засобу, щоб запобігти використанню «не того» препарату.

— Пацієнт повинен проінформувати лікаря або фармацевта про незвичні нові симптоми, що виникли після вживання лікарського засобу. Може виникнути потреба зміни лікарського засобу або врегулювання дози.

— Зберігати препарати слід подалі від дітей, у не доступних для них місцях, а також з додержанням рекомендацій зберігати лікарські засоби у прохолодному, сухому, темному місці. Не рекомендується робити аптечку на кухні або у ванній кімнаті, оскільки там постійно вологе і тепло.

— Лікарські засоби треба тримати в їх упаковках, щільно закритими, не знімаючи етикеток. Якщо на етикетці зазначено «зберігати в холодному місці», рекомендується покласти лікарський засіб у холодильник але не заморожувати його!

— Не варто зберігати залишки лікарських засобів за принципом: «а може знадобиться» і обов'язково викидати їх після закінчення терміну придатності, позначеного на упаковці.

Всі додаткові вказівки (*refills*) повинні бути прописані лікарем на початку або в кінці рецепта.

При надходженні рецепта в аптеку фармацевт негайно перевіряє зазначені там вказівки або з лікарем або самостійно безпосередньо в аптекі. Якщо пацієнт звернувся в іншу аптеку, він повинен мати новий рецепт або фармацевт зобов'язаний зателефонувати лікареві і перевірити, чи є вказівки авторськими.

Якщо пацієнт потребує повторного призначення препарату, він має звернутися до фармацевта і замовити додатково ці ліки, називаючи номер свого рецепта та ім'я. Якщо є можливість, краще користуватися послугами якоїсь однієї аптеки всією родиною. Фармацевт повинен зареєструвати всі видані і прописані пацієнту ліки і в разі необхідності швидко зв'язатися з його лікарем, ним самим та його родиною у випадку необхідності.

Чимало лікарських засобів при лікуванні різних розладів функціональної діяльності здатні змінювати активність. Особливо це актуально для водіїв, осіб, що працюють з комп'ютерами, технічними засобами тощо, тобто якщо робота вимагає зосередженості та уваги. Як правило, зміна часу прийому лікарського засобу протягом дня допоможе позбутися небажаних ефектів і подолати ряд проблем, пов'язаних з роботою.

Поради при прийомі лікарських засобів

— Повідомте свого лікаря про всі ліки, які ви приймали (особливо аспірин, протиалергічні, протикашлеві та протизастудні лікарські засоби, антациди, послаблюючі, вітаміни тощо), перед тим як будете приймати будь-який новий лікарський засіб.

— Вивчіть все, що можете, про лікарський засіб, перед тим як його приймати. Інформацію повинен забезпечити лікар або фармацевт, а також літературні джерела (в бібліотеці) та відомості з Інтернету.

— Тримайте до закінчення терміну вживання інструкції до всіх медикаментів, котрі приймаєте, а в портмоне чи гаманці — записку, де зазначені назва, дозування та частота прийому.

— Не приймайте лікарські засоби, запропоновані будь-ким, особливо якщо ваша симптоматика не цілком збігається із симптомами у цієї особи.

— Тримайте прописані вам ліки у себе. Ваші ліки можуть бути шкідливі для інших осіб і навпаки.

— Скажіть лікарю про всі симптоми та відчуття, що супроводжують прийом конкретних препаратів — безрецептурних та за рецептром.

— Беріть лише ті лікарські засоби, які дійсно вам потрібні. Не вживайте бездумно лікарські засоби безрецептурного продажу (а особливо рецептурного) для вирішення своїх медичних проблем.

— Перед тим, як лікар щось пропише, обов'язково розкажіть йому про випадки з власного досвіду: безрезультаційний вплив препарату, побічні ефекти, реакції несприймання лікарського засобу організмом, алергічні прояви.

— Приймайте ліки в освітленому приміщенні, попередньо провівши ідентифікацію (роздільнання) препарату. До речі, якщо лікарські засоби знаходяться у флаконі зі скла, уважно прочитайте напис на етикетці, прикріплений на ньому або вкладений у флакон. Це необхідно для того, щоб запобігти невірному прийому (не того препарату або не у певний час).

— Не тримайте ліки, що змінюють настрій, уважність, жвавість, розсудливість (такі як седативні лікарські засоби, наркотичні або транквілізатори), без потреби і прописування, оскільки можливий розвиток побічних ефектів. Передозування може закінчитися смертельним випадком.

— Вивчіть і запам'ятайте назву препарату. Вона включає основну (міжнародну) назву, торгову (брэнд-назву) і назву всіх інгредієнтів, що входять до його

складу (у випадку комбінованих ліків). Ваш лікар або фармацевт має надати вам необхідну інформацію.

— Вивчіть етикетки всіх своїх препаратів безрецептурного списку. Якщо інформація незрозуміла і є низка запитань, з'ясуйте у фармацевта всі питання, що виникають при цьому.

— Якщо можливе відхилення від прописаної дози (за графіком або певним планом), скажіть про це лікарю.

— Збовтуйте рідкі препарати перед їх вживанням (як прописано).

— Охороняйте ліки від впливу тепла і вологи. Якщо лікарські засоби вимагають зберігання в холодному місці, тримайте їх у холодильнику, але не заморожуйте.

— Придбайте стандартну ложку-дозатор рідких ліків в аптекі. Кухонні, чайні чи столові ложки не дають точного дозування.

— Дотримуйтесь інструкцій щодо дієт при вживанні препаратів, особливо це стосується ліків, що впливають на процес травлення і засвоєння їжі. Більшість лікарських засобів вимагає застосування спеціальних дієт. Наприклад, лікарські засоби, що впливають на високий кров'яний тиск, є більш ефективними у поєднанні з натрійобмеженою дієтою.

— Повідомте лікаря про всі випадки алергічних реакцій на введення окремих речовин (у т.ч. і їжі) або негативних реакцій на медикаменти, що колись трапилися з вами. Переважна більшість алергій на лікарські засоби може повторюватися з більшою силою. Це небезпечно при повторному прописуванні таких ліків. Хворі з екземою, астмою, бронхітами та харчовою алергією більше склонні до розвитку алергічних відповідей на введення лікарського засобу — алегрена.

— Для запобігання нещасним випадкам скажіть лікарю про всі ліки, що вживалися протягом кількох тижнів. Повідомте його про всі лікарські засоби — похідні кортизону, що приймалися протягом двох років.

— Уникайте всіх лікарських засобів під час вагітності, якщо це можливо. В разі необхідності приймати ліки під час вагітності, занотуйте їх назву, кількість, дату і причину прийому.

— Якщо відвідуєте не одного лікаря, а кількох, поставте їх до відома про лікарські засоби, прописані іншим лікарем.

— Якщо вживаєте безрецептурні ліки, спостерігайте за реакціями — відповідями вашого організму.

— Зберігайте всі ліки в не доступному для дітей місці.

— Занотуйте на кожній етикетці до лікарських засобів кінцевий термін їх дії та вживання. Якщо термін дії ліків ще не закінчився, то їх можна застосовувати.

— Особливу увагу слід надавати інформації на ліки, що призначаються для осіб, робота яких пов'язана з водінням, вимагає зосередженості чи відбувається в небезпечному місці.

Придбання ліків через Інтернет

Харчова та лікова адміністрація (FDA) пропонує дотримуватися ряду рекомендацій всім, хто замовляє ліки або продукти для оздоровлення через комп'ютерну мережу:

— проконтролюйте разом з Національною асоціацією харчування та фармації терміни ліцензії (реєстрації) на препарати та їх правильне зберігання (інформацію можна одержати на сайті: www.nabp.net);

— не придбавайте ліки, якщо ви не впевнені, що вони пройшли відповідні тести (мають дозвіл FDA на реалізацію), чітко розмежуйте ліки рецептурного та безрецептурного переліку;

- стороніться сайтів, що не дають повної інформації, не мають адреси і телефона, за якими ви зможете зв'язатися для одержання відповідей на запитання, що у вас виникли;
- сайти з логотипом «Нові ліکі» уважно вивчайте, обов'язково радьтесь з лікарем (фармацевтом) про доцільність їх використання;
- будьте уважними з сайтами, які містять незрозумілу термінологію, не мають посилань на клінічні випробування і наукові дослідження або несуть законспіровану інформацію;
- від початку вживання нових ліків ретельно стежте за станом свого здоров'я і всіма реакціями організму;
- алкоголь, наркотики або інші лікарські засоби, що впливають на свідомість, у т.ч. і тютюново-нікотинові суміші, разом з іншими ліками можуть привести до розвитку реакцій несумісностей, гальмування або потенціювання дії необхідного медикаменту, а зрештою — до отруєння; тому краще під час лікування їх зовсім не вживати;
- низка препаратів є об'єктами крадіжок: особливо актуальними у цьому плані є седативні препарати, стимулятори, анаболіки, але практично всі ліки можуть бути об'єктами крадіжок. Сторонні особи у вашій квартирі можуть «почистити» вашу аптечку;
- при можливості вживайте ліки відповідно до їх прописування. Кожен лікарський засіб характеризується своїм «лікувальним проявом», і якщо він починає проявляти більш сильну дію, своєчасне звернення до лікаря або фармацевта може зупинити розвиток серйозних негативних реакцій. Для знання картини побічних дій конкретних препаратів та шляхів їх усунення отримуйте вчасно консультацію у лікаря або фармацевта про першу допомогу і ваші дії при появі побічних ефектів;
- якщо ви маєте ускладнену історію хвороби, то повинні носити спеціальний медичний застережний ідентифікаційний браслет;
- якщо ви даєте ліки дитині, прочитайте всі інструкції особливо уважно. Обов'язково використовуйте спеціальні дозатори, що входять до складу упаковки препарату. Не збільшуйте самовільно рекомендовані дози, оскільки це не допоможе, а тільки збільшить ризик розвитку загрози здоров'ю дитини;
- у разі якихось складнощів чи непорозумінь телефонуйте до FDA або посилайте інформацію на e-mail: webcomplaints@ora.fda.gov.

Висновок

На даний час в Україні відсутні спеціальні довідники лікарських засобів безрецептурного переліку, орієнтовані на споживачів/пациєнтів. У зв'язку з тенденцією зростання самолікування та запровадженням фармацевтичної опіки вважаємо за доцільне рекомендувати створення такого довідника в Україні, який би вміщував не лише інформацію про конкретні лікарські засоби, а рівно ж і загальні поради пацієнтам при самолікуванні, враховуючи досвід інших цивілізованих країн.

1. Блавацька О.Б. // Фармац. журн. — 2001. — № 1. — С. 39–51.
2. Зарума Л.Є. // Аптека Галицька. — 2000. — № 1–2. — С. 13.
3. Зупанець І.А., Бездітко Н.В., Зарума Л.Є. та ін. // Там же. — 2002. — № 3. — С. 19.
4. Зупанець І.А., Черных В.П., Попов С.Б. и др. // Провізор. — 2000. — № 11. — С. 6–7.
5. Лях Н., Парновський Б.Л. // Мед. вісн. — 2000. — № 5. — С. 6.
6. Новые направления в деятельности аптек // Pharmedicum (Спецвыпуск). — 1994. — С. 24–25.
7. Хмелевська С.С., Парновський Б.Л. // Фармац. журн. — 1980. — № 5. — С. 53–57.
8. Яцкова Г.Ю. Метод. рекомендації з навчальних питань інформаційного забезпечення безрецептурного відпуску лікарських засобів. — Львів, 2000. — 42 с.
9. Barrington Cooper, Laurens Gerlis, Elithabeth Jeannet et al. A consumer's guide to over the counter medicines. — GB, London, 1997. — 720 p.

Надійшла до редакції 24.04.2002.

E.V. Юрченко, О.Б. Блавацкая

ПРОБЛЕМЫ ПРАВОВОГО И ИНФОРМАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОПЕКИ БОЛЬНЫХ ПРИ САМОЛЕЧЕНИИ

В настоящее время в Украине отсутствуют специальные справочные издания по лекарственным средствам, разрешенным к отпуску без рецептов, которые ориентированы на потребителей/пациентов. В связи с тенденцией увеличения самолечения и с внедрением фармацевтической опеки считаем необходимым рекомендовать создание такого справочника в Украине, содержащего не только информацию о конкретных лекарственных средствах, но и общие советы пациентам при самолечении, учитывая опыт других цивилизованных стран.

O.V. Yurchenko, O.B. Blavatska

PROBLEMS OF LEGAL AND INFORMATION MAINTENANCE OF PHARMACEUTICAL CARE OF THE PATIENTS USING SELF-TREATMENT

SUMMARY

Now in Ukraine there are no special directories of the OTC medicines focused on the consumers/patients. In connection with the tendentious increases of self-treatment and with introduction of pharmaceutical care we regard necessary to recommend creation of such directory in Ukraine containing not only the information on concrete medicinal means, but also general advices to the patients using self-treatment, taking into account experience of other civilized countries.

ФАРМАЦІЯ ЗА РУБЕЖЕМ

*Д-р Майкл Тетчел, Магістр Анжела Шеферд,
Австралійський аптечний союз*

ПРАКТИКА ГРОМАДСЬКОЇ ФАРМАЦІЇ В АВСТРАЛІЇ

Австралія — це великий острівний континент з населенням близько 19,2 млн. За адміністративним устроєм це федерація, яка складається з шести штатів та двох територій. Керують країною Союзний (Федеральний) уряд, а також уряди штатів та місцеві уряди. Головне джерело прибутку для Австралії — це насамперед галузь обслуговування, за якою йдуть промисловість та сільське господарство.

Система охорони здоров'я в Австралії створена за зразками Британської та Американської систем. Державна система лікарень та Схема дотацій на фармацевтичні послуги (PBS) мають багато спільного з британськими, у той час як оплата медичного обслуговування та послуг фахівців більшою мірою зазнали американського впливу.

Звичайно австралійці мають добре здоров'я, а тривалість їх життя є однією з найдовших у світі. У 2000 р. Австралія займала друге місце серед 191 країни — членів Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO) за показником кількості непрацездатного населення, що зумовлено збільшенням тривалості життя. Протягом ХХ ст. тривалість життя в країні зросла на 20 років, а також значно зменшилась смертність від інфекційних хвороб. Нині більша частина австралійців живе довше і має краще здоров'я, ніж будь-коли до цього. Винятком є австралійські аборигени, рівень смертності яких залишається дуже високим. Для них також характерні більш низький рівень захворюваності та більш високий ступінь госпіталізації, ніж для решти населення.

У 1998—1999 роках Австралія витратила 50,3 млрд. A\$* на медичне обслуговування, що на 7 % більше, ніж у попередньому році. 70 % цієї суми — державні кошти, що було найвищим рівнем витрат за останнє десятиріччя. Витрати на охорону здоров'я в Австралії становлять 8,5 % від внутрішнього валового прибутку, який за своїм розміром наближається до середнього значення даних Організації економічного співробітництва і розвитку (8,2 %).

Федеральний уряд відповідає за фінансування медичних послуг, що надаються, людям похилого віку за місцем проживання, та дотацій за фармацевтичні послуги, а також за фінансування управління системою охорони здоров'я, дослідницькою та національною інформаційною системами. Штати і території відповідають за постачання й управління службою охорони здоров'я — державними лікарняними службами, внутрішніми програмами з охорони здоров'я, програмами громадської підтримки і службою «матері та дитини».

До фінансування системи охорони здоров'я Федерацією включені дві головні програми — «Медікеа» та «PBS», які разом охоплюють усіх австралійців та субсидують їх медичне обслуговування і значну частину рецептурних ліків, що відпускаються в аптеках. Обидві програми є відкритими, і рівень витрат визначається цілями, погодженими з пацієнтами, практикуючими лікарями та фармацевтами.

«Медікеа» — це загальна система медичного страхування, яка фінансиється державою і дозволяє всім австралійцям отримати доступ до медичного обслуговування якомога більш високої якості. Вона фінансиється за рахунок прибутку від річного загального оподаткування, а suma внеску в «Медікеа» базується на податковому прибутку. «Медікеа» надає субсидію на лікування практикуючими лікарями, а штатам і територіям — дотації для допомоги оплати витрат, пов'язаних з діяльністю державних лікарень. Федерація разом із штатами фінансує державні лікарні таким чином, щоб ці служби безоплатно надавали допомогу пацієнтам.

Програма «PBS» призначена забезпечити всіх австралійців необхідними ефективними рецептурними ліками за ціною, доступною для пацієнтів та для нації у цілому. Під час введення цієї схеми в 1950 р. існувало 139 найменувань «життєво важливих» ліків, що могли використовуватися людьми. Нині налічується 593 «дженерики», які існують у 1469 різних формах та дозуваннях і продаються під 2351 різною торговельною назвою. Звичайні пацієнти, які отримують ліки за допомогою «PBS», сплачують до 21,90 A\$, а більшість пенсіонерів і власників концесійних карток** — по 3,50 A\$ за призначений препарат. Для обох груп пацієнтів існує система страхування, і незадовго до кінця календарного року ліки «PBS» стають безоплатними для пенсіонерів та власників концесійних карток, а для звичайних пацієнтів їх ціна становить 3,50 A\$ до кінця року.

У цілому в Австралії вартість рецептурних ліків нижче, ніж у більшості інших країн, включаючи США. Протягом кількох років уряд міг користуватися своїми повноваженнями на монопольну закупівлю для того, щоб ціни на лікарські засоби зберігалися на рівні близько 70 % від середніх світових цін, хоча ця різниця в останні роки зменшилась.

Аптеки

За останнє десятиріччя відбулася значна реструктуризація аптечної галузі, яка обумовлена, головним чином, Угодою про викупівлю аптек між Федеральним урядом та головною установою галузі — Австралійським аптечним союзом (PGA). Внаслідок цього кількість аптек зменшилась з 5625 у 1990 р. та

*Тут і далі 1 австралійський долар (A\$) дорівнює 0,5 долара США, квітень 2001 р.

**Для отримання цих пільг покупці повинні мати відповідні права та отримувати державну благодійну субсидію. Близько 80 % «PBS» ліків надходять до пенсіонерів та власників концесійних карток.

стабілізувалась у 2000 р. на кількості 4925, причому приблизно 96 % з них є власністю кваліфікованих громадських фармацевтів. У середньому за один робочий день однією аптекою обслуговується 180 пацієнтів, відпускається 128 найменувань рецептурних ліків та здійснюється близько 60 продажів безрецептурних ліків. Приблизно 80 % загального товарообігу становлять ліки та інші товари медичного призначення. Між аптеками в різних регіонах не існує значущих відмінностей, однак в деяких віддалених регіонах, де недостатньо розвинена аптечна служба, місцеві практикуючі лікарі можуть отримати дозвіл Федерального уряду на відпуск ліків. У 2000 р. у країні було 83 таких лікарів, що займалися відпуском ліків.

Разом з відпуском медикаментів аптеки в Австралії надають широке коло послуг, яке включає:

- контроль кров'яного тиску та проведення інших перевірочных тестів для визначення, чи потрібно проведення лікування;
- ведення записів про вакцинацію, наприклад проти грипу;
- участь у програмах проти діабету та астми;
- надання своєчасної допомоги при пораненнях;
- постачання та надання консультацій стосовно медичного обладнання довгострокового користування;
- розповсюдження інформації та навчальних матеріалів стосовно сфері охорони здоров'я;
- надання конкретних консультацій та порад щодо найкращого та належного використання ліків;
- участь у громадських, запобіжних та інших службах охорони здоров'я.

За умовами Третьої Угоди з громадської фармації між Федеральним урядом та «PGA» фармацевти можуть приймати оплату за надання низки додаткових послуг, не пов'язаних з відпуском ліків, включаючи медичний огляд пацієнтів у відповідних установах для людей похилого віку, а також за доставку Інформаційних проспектів споживача ліків пацієнтам. Оплата за ці послуги фінансується урядом — в окремих випадках шляхом надання щорічного утримання, в інших — базується на сплаті коштів до аптеки.

Фармацевти та інший штат

У 1996 р. в Австралії було зареєстровано 16 391 громадських фармацевти, у т.ч. 14 508 працювали за наймом, а 11 126 — в незалежних аптеках. Для того, щоб отримати ліцензію, всім фармацевтам доводиться здобувати чотиричну університетську освіту та проходити післядипломне навчання терміном в один рік. Нині не існує формальних вимог щодо проходження додаткового післядипломного навчання для продовження ліцензії, однак серед фармацевтів зростає тенденція до цього.

В аптеках Австралії за наймом працюють приблизно 30 000 асистентів та інших працівників з продажу. В середньому на одну аптеку припадає 0,6 асистента з повним робочим днем і 0,4 асистента з частковим робочим днем, а також 5 торгових або інших працівників штату. Деякі з цих асистентів мають право під наглядом фармацевта виконувати в аптеках канцелярську роботу з відпуску ліків, для чого вони повинні пройти відповідну програму навчання. «PGA» проводить навчання за програмою, затвердженою Державним міністерством фармації, яке є частиною національного навчального курсу для асистентів фармації. Фармацевтичне товариство Австралії також проводить навчання для аптечних асистентів (тобто техніків).

Ліки

За даними Федерального департаменту охорони здоров'я та догляду за людьми літнього віку нині в країні зареєстровано 9860 найменувань ліків, з них

4905 відпускаються лише за рецептами. Крім того, в продажу наявні 4955 наименувань безрецептурних лікарських засобів та 17 678 додаткових продуктів (вони включають таку продукцію, як вітаміни, препарати рослинного походження, сонцезахисні продукти тощо).

В Австралії є також й інші джерела відпуску та продажу ліків для населення. Зокрема, у 2000 р. у країні налічувалось 83 практикуючих лікаря, що займалися відпуском лікарських засобів, 33 приватні лікарняні аптеки, 95 аптек Товариства взаємодопомоги, невелика кількість аптек по замовленню ліків поштою і зовсім не було Інтернет-аптек. Більшість аптек Товариства взаємодопомоги заснована на початку ХХ ст. перед введенням в дію державного законодавства, яке надає право власності на аптеки лише кваліфікованим фармацевтам. Продаж включених до Переліку ліків (рецептурних та безрецептурних) також здійснюється лише через аптеки. Ліки, які не увійшли до Переліку, та допоміжні препарати можуть продаватися в інших торговельних закладах — супермаркетах, заправних станціях та магазинах здорової їжі.

Найважливіші завдання

Найбільш важливі завдання у сфері громадської фармації за останніх п'ять років було розглянуто в «Огляді власності та розташування аптек», в «Огляді законодавства щодо лікарських засобів, отрут та контролюваних речовин» та затверджено у Третій Угоді між урядом та громадськими фармацевтами.

«Огляд власності та розташування аптек»

У 1999 р. в галузі загальної фармації був проведений Національний огляд конкурентних умов. Проведення огляду було спрямовано на усунення будь-яких протиконкурентних положень державних постанов з фармації, якщо вони не спрямовані на благо суспільства. Огляд проголосив три головних питання, а саме: аптечної власності, ліцензування фармацевтів та місцезнаходження аптек і зробив такі висновки:

- право власності на аптеки надається лише ліцензованим фармацевтам;
- деякі форми обмеження кількості аптек, санкціонованих на постачання «PBS» ліків, будуть зберігатися;
- інструкції стосовно того, хто може працювати в аптекі та як слід здійснювати цю практику, залишатимуться діючими доти, поки проводитиметься підтримка продовженого навчання для фармацевтів, як на це вказується у схемі стандартів якості.

«Огляд законодавства щодо лікарських засобів, отрут та контролюваних речовин»

Другим «оглядом конкуренції» був «Огляд законодавства щодо лікарських засобів, отрут та контролюваних речовин» («Огляд Галбеллі»), призначений перевірити все відповідне законодавство та інструкції, щоб дати оцінку, чи необхідні вони для захисту блага суспільства, чи ефективні за витратами та чи існують альтернативні засоби для досягнення даних цілей.

Два основних висновки Звіту підтримують збереження переліку діючих угод, включаючи діючий розподіл безрецептурних ліків на два переліки: S2, S4 (тільки аптеки), а також збереження обмежень на рекламу рецептурних ліків. Збереження двох окремих переліків безрецептурних ліків залежатиме від схвалення фармацевтами професійних стандартів, які демонструватимуть суспільну корисність цих ліків, а збереження обмежень на рекламу буде таким, що реклама рецептурних ліків, спрямована до споживача, залишатиметься поза законом.

Третя Угода з громадської фармації

У травні 2000 р. Федеральний уряд та «PGA» підписали Третю Угоду з громадської фармації, яка набула чинності з 1 липня 2000 р. Як і в двох попередніх угодах, встановлені норми та правила діють на всіх засобах лікування та профілактики.

редніх угодах, головна увага в ній приділялась угодам щодо заробітної платні фармацевтів, які займаються відпуском рецептурних ліків за програмою «PGA». Протягом дії угоди (п'ять років) фармацевти продовжуватимуть отримувати 10 % надбавку від вартості товарів та професійну заробітну платню, яка нині становить 4,40 A\$ за рецепт. Найбільш значним досягненням було створення фонду фінансування, головним чином за рахунок майбутнього скорочення розміру зростання заробітної платні для оплати фармацевтів за надання додаткових послуг, не пов'язаних з відпуском ліків пацієнтам, наприклад таких, як медичний огляд та надання Інформаційних проспектів споживача ліків. Значне фінансування також буде асигновано на підтримку та поліпшення аптечної служби у сільській місцевості, виконання загальної програми якісного аптечного обслуговування, спрямованої на поліпшення стандартів у сфері фармації (як у роздрібній торгівлі, так і професійних) і на підтримку розповсюдження використання інформаційних технологій.

Головним завданням на найближче майбутнє буде виконання програм та ініціатив, які містяться у Третій Угоді. Вони переважно включають введення різних ініціатив, не пов'язаних з відпуском ліків; великої програми якості медичного обслуговування; програм, які стосуються сфері фармації у сільській місцевості; та широкого кола дослідницьких програм, що входять до інших ефективних за витратами програм та служб у сфері фармації.

*International Pharmacy Journal. — 2001. — Vol. 15, № 1.
Переклад з англійської здійснено Н.М.Архіповою,
Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів*

Надійшла до редакції 28.11.2001.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ДІЯЛЬНІСТЬ У РОСІЙСЬКІЙ ФЕДЕРАЦІЇ

Т.Н.ПУЧИНА, канд. фармац. наук, доц., Є.В.КОЙВІСТОЛАЙНЕН, провізор

*Санкт-Петербурзька державна хіміко-фармацевтична академія,
ООО «ПрофітМедСПб»*

РЕКЛАМНА ПОЛІТИКА АПТЕЧНОГО ПІДПРИЄМСТВА*

За умов планової економічної системи реклама була непотрібна споживачеві — асортимент товарів визначався державою і кількість товарів одного класу і однієї вагової категорії рідко перевищувала одиницю. Таким чином, у покупця не було вибору, що купити, а стояла проблема — де дістати. Непотрібна була реклама і виробнику — держава купувала товар, який сама і замовляла, за фіксованою ціною незалежно від його популярності на ринку.

За нової економічної політики нашої країни, коли з'явилося безліч різних товарів та послуг, реклама просто необхідна, щоб споживач міг розібратися або дізнатися про їх наявність. І заяблежена фраза «Реклама — двигун торгівлі» насправді достатньо повно розкриває основну функцію реклами — передачу інформації про товар, знайомство з ним потенційних покупців.

Серед великої кількості визначень реклами хотілось би зупинитися на двох. Перше — робоче визначення реклами: «Це неперсоніфікована передача інформації, звичайно оплачувана, яка має характер переконання, про продукцію, послуги або ідеї відомими рекламидацями за допомогою різних носіїв».

*Стаття публікується у скороченому вигляді.

Друге визначення наведено у законі РФ «Про рекламу» 108-ФЗ від 18.07.95 р. «Реклама — поширювана у будь-якій формі, за допомогою будь-яких засобів інформації про фізичну або юридичну особу, товари, ідеї і починання, яка призначена для невизначеного кола осіб і покликана формувати або підтримувати інтерес до вищезазначеного і сприяти реалізації товарів, послуг та ідей».

Серед основних цілей реклами можна виділити такі:

- формування у споживача певного рівня знань про даний товар, послугу;
- формування певного образу фірми;
- формування потреби в даному товарі;
- формування сприятливого ставлення до фірми;
- мотиви споживача звернутися до даної фірми;
- мотиви до придбання саме цього товару у даної фірми;
- стимулювання збути;
- прискорення товарообігу;
- прагнення зробити даного споживача постійним покупцем і постійним клієнтом фірми.

Реклама також істотно впливає на ціну товару. Формування ціни залежить від ринкового попиту, виробничих та збутових витрат, конкуренції та корпоративних цілей компанії, а також від прибутків та смаків покупців, законів уряду і наявності сировини.

У наш час фармація є одним з найбільш швидко зростаючих секторів ринку. На думку експертів Міжрегіональної медичної компанії, сьогодні у Санкт-Петербурзі з тією або іншою активністю діють понад 600 постачальників фармацевтичної продукції. Більше як 70 % з них — це багатопрофільні фірми, що працюють як посередники в лікарському бізнесі. Близько 100 — 150 фірм виникли і діють як спеціалізовані. Однак чітко простежується тенденція концентрації обсягу продажів фармацевтичних товарів у тих регіонах, де склалася розвинута ринкова система і досягнутий високий життєвий рівень населення. Так, на частку розвинутих держав (США, Японія та країни Західної Європи) припадає 81 % світового обсягу реалізації медикаментів.

Маркетинг фармацевтичного підприємства має свої особливості:

— функціонування ринку лікарських засобів визначається його нормуванням на державному рівні. Право прописування, виготовлення, контролю якості, відпуску та правила реалізації лікарських засобів визначаються безліччю наказів, постанов та інструкцій. Реєстрація нового лікарського засобу в тій або іншій країні — це складна і суверо регламентована процедура. До того ж дозвіл на застосування ліків в одній країні не означає, як правило, можливість застосування їх в інших країнах;

— на фармацевтичному ринку реалізуються прописувані лікарські засоби, які можуть бути одержані споживачем тільки після призначення або рекомендації лікаря;

— інформація про товар має бути спрямована не стільки на безпосереднього споживача, скільки на медичного та фармацевтичного працівника;

— існують обмеження на рекламу лікарських засобів та виробів медично-го призначення в засобах масової інформації.

У законі РФ «Про рекламу» зазначено, що реклама ЛЗ, ІМН та медтехніки за відсутності дозволу на їх виробництво та реалізацію, а також реклама методів лікування, діагностики, профілактики, реабілітації за відсутності дозволу на надання таких послуг, який видається Федеральним органом виконавчої влади в галузі охорони здоров'я, не допускається, в т.ч. у випадках одержання патентів на винахід у зазначеній галузі. Реклама ЛЗ, які відпускаються за рецептами лікаря, а також ІМН та медтехніки допускається лише у друкованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Уся рекламиована продукція повинна піддаватися обов'язковій сертифікації.

Серед чинників, що впливають на ціноутворення лікарських засобів, можна виділити функції попиту, пропозиції та функції середовища. Реклама може справляти вплив на перших двох рівнях. Функція середовища визначатиме якість рекламної продукції.

Функція попиту

Оскільки попит на ліки формує посередник-лікар, реклама впливає на кількість лікарів, що виписують той або інший препарат, а також на те, чому вони віддають перевагу. Це також кількість хворих у цілому і сегментування їх, традиції споживання.

Функція пропозиції

Реклама значно впливає на кількість та асортимент лікарських конкуруючих препаратів-аналогів, а також на кількість конкурентів-виробників. Насамперед це стосується упаковки товару, його якості і того, як зарекомендувала себе фірма на ринку (іміджева реклама).

Метою даної статті стало вивчення стану організації реклами у Санкт-Петербурзі і рекламної кампанії фармацевтичних товарів зокрема, а також дослідження реклами політики аптечного закладу на прикладі 110 аптек міста, які мають різну форму власності. У зв'язку з цим було проведено вивчення:

- поінформованості населення щодо медичних та фармацевтичних послуг;
- видів та засобів реклами, що використовуються в аптечних закладах;
- ефективності реклами та її впливу на попит лікарських засобів;
- «сезонного» характеру реклами.

Образ сучасної аптеки складається в нашому розумінні з вивіски, назви, оформлення вітрин і торговельного залу, інформації про наявність товару, чистоти на прилеглій території та зручних під'їзних шляхів, прийнятного рівня цін і доброго обслуговування.

Вивіски та покажчики

Вивіска — елемент зовнішньої реклами, звичайно містить назву магазину, вказівку на його форму власності та профіль діяльності. Нині прийнято на вивісках вміщувати і зображення товарного знаку. Виготовлення та форма вивісок регламентовані, вивіски реєструють (як і товарні знаки), відповідним чином оформляють, за їх використання береться орендна плата. Так само використовують покажчики, які розміщують поблизу магазину на зупинках і в місцях скучення людей.

Показчики можуть виконувати кілька функцій: повідомляти адресу магазину та напрям руху, давати інформацію про асортимент товарів, про нові товари тощо.

Рекламна політика залежить від того, де розміщується аптека, хто її постійні клієнти, і полягає у створенні іміджу аптеки, прийомів оформлення реклами.

Рекламна стратегія — місце аптеки у рекламній кампанії, можливість використання різних видів реклами.

Рекламна тактика має акцентувати увагу, на що спрямувати рекламу, як і скільки давати об'яв, якого обсягу, як часто змінювати оформлення вітрин. Основними засобами реклами, доступними аптеці сьогодні, є друкована реклама (як правило, проспекти, плакати, буклети, тобто пряма поштова реклама), реклама на місці продажу, стенди та усна форма реклами, яка з'явилася порівняно недавно, рідше спеціальні друковані видання — платні і безоплатні, а також внутрішня радіотрансляція і показ рекламних роликів у торговельному залі.

Під усною формою реклами мають на увазі безпосереднє спілкування покупця з кваліфікованим фахівцем, який може поєднувати інформаційну роботу з посадою рекламного агента і продавця. З цією метою у торговельному

залі обладнано спеціальне місце в зоні уваги відвідувачів, де вони можуть познайомитися із зразками продукції тієї або іншої фірми й одержати консультацію з конкретного питання.

Пряма поштова реклама є в кожній з аптек, які досліджувалися, стендову інформацію використовують 50 %, періодичну пресу у вигляді безоплатних газет — 28 %, пряма теле- та радіотрансляція доступна 14 % аптек і лише при комерційній формі власності усна форма реклами ведеться в 78 % аптек, при цьому рекламиують переважно товари імпортного виробництва (частка зарубіжних препаратів становить понад 70 % асортименту аптеки).

Нижче коротко розглянемо ці форми реклами.

Стенди та інформаційні листки

Додаткову інформацію покупець може одержати на стендах та з інформаційних листків, вивішених у торговельному залі або поблизу прилавку. Інформація носить санітарно-просвітній і довідковий характер з елементами реклами. Інформаційні листки являють собою коротке попереднє повідомлення про препарат із зазначенням його вартості.

Деякі аптеки у виробничому відділі мають стенд для реклами екстемпоральних ліків та внутрішньої аптечної заготовки. Найбільш повні відомості про препарат дають листки-вкладки на препарат, анотації, проспекти, в яких наводиться опис, хімічна формула, дозування, показання до застосування, протипоказання, побічні ефекти, умови зберігання тощо.

Пряма поштова реклама

Пряма поштова реклама охоплює всі форми друкованої реклами, яку доставляють за принципом «в кожні двері». Найчастіше вона поєднується з усною рекламию. Для її проведення чимало аптек оснащують торговельний зал спеціальними столиками, відкритими шафками, на яких розкладено барвисті проспекти, які привертують увагу відвідувачів. Останні можуть ознайомитися з ними на місці, а при необхідності забрати із собою. У цій роботі велику допомогу аптекам подають постачальники, вкладаючи в коробки з товаром достатню кількість інструкцій щодо його застосування.

Найчастіше використовуються такі види і форми поштової реклами:

буллети — рекламний матеріал, невеликий за обсягом, багатокольоровий, виконаний на добром папері, з рисунками та фотографіями. Містять рекламний опис фірми та її продукту; *проспекти* — за оформленням близькі до буклета, але відрізняються більшим обсягом, перевагою фотографій та діаграм; *каталоги* — довідники, які містять перелік товарів, їх опис та фотографії; *прайс-листи*; *запрошення*; *плакати* — настінні рекламні засоби великих розмірів; *рекламні листки* — несуть суху рекламну інформацію про конкретний товар і являють собою сторінку стандартного формату з текстом на одному або на обох боках.

До прямої реклами відноситься і роздавання сувенірів, які несуть інформацію про рекламодавця, професійні виставки та ярмарки, довідники і «Жовті сторінки», рекламні зразки.

Фірми-виробники подають в аптеки, які являють собою СП, графіки своїх рекламних кампаній на TV, радіо, в метро та пресі, а також повідомляють про час проведення конференцій, форумів, виставок. Ці відомості надходять на початок року і сприяють погодженій роботі виробника та реалізуючої ланки.

Основними видами реклами на місці продажу є вивіски, вітрини, оформлення стін торговельного залу. Вітрина як наочний засіб для аптеки має найбільше значення: вона і рекламиє товар, і інформує про його вартість, і дає уявлення про фармакологічну дію.

За товарною ознакою вітрини класифікують на:

- вузькоспеціалізовані — виставлено препарати, які діють на один орган і викликають певний ефект;
- спеціалізовані — демонструються препарати, які діють на один орган з різними ефектами дії;
- змішані — містять всі наявні групи лікарських засобів і предмети санітарії, гігієни тощо;
- комбіновані — включають лікарські засоби, що відносяться до кількох фармакологічних груп;
- спеціалізовані — демонструють предмети санітарії та гігієни, а також парафармацевтичну продукцію.

За місцем розміщення вітрини поділяють на фасадні; зовнішні (вуличні); внутрішньоаптечні; демонстраційні (стінні шафи) і торговельні.

Серед вимог, що ставляться до вітрин аптек, основними є:

- періодична зміна композиції з розміщенням нових товарів, що надійшли. Супровідний інформаційний текст має бути науково обґрунтований і оригінальний;
- при розміщенні у вітрині аптечних товарів не слід їх виставляти в одній площині, необхідно використовувати висоту і ширину вітрини;
- у вітрині слід підтримувати бездоганну чистоту;
- має бути знайдений вдалий освітлювальний ефект;
- вітрина повинна відбивати характерну специфічність товару;
- усі товари слід супроводжувати етикеткою та ціною і створювати композицію, приемну для ока. Один лікарський засіб треба виставляти в кількості не більше 4—6 упаковок при їх невеликому розмірі і по одній упаковці — при великому. Всі товари мають бути в достатній кількості;
- у вітрині не слід виставляти дуже велику кількість товарів.

У цілому вітрини досліджуваних аптек відповідають вимогам, що ставляться до них, а їх головним недоліком є перевантаженість товарами — аптека намагається показати якомога більше лікарських засобів із свого асортименту на якомога меншій площі. На жаль, не всі аптеки мають можливість виставити товари з етикетками та цінниками, виконаними друкарським способом, а ті, що намальовані за трафаретом, мають менш привабливий вигляд.

Аналіз використання аптеками різних видів вітрин показав, що вузькоспеціалізовані вітрини становлять 42 %, спеціалізовані, комбіновані та змішані — по 67 % від загальної кількості вітрин, наявних в аптеках. Віконні вітрини є лише в 25 % аптек, торговельні — у 92 %, а стінні шафи — у 75 % досліджуваних аптек.

Для підвищення товарообігу і поліпшення якості надання фармацевтичної допомоги аптечні заклади ведуть «сезонну» рекламу. Дослідження показали, що вона є лише у 42,8 % аптек, при цьому лише 28 % виділяють для даних цілей спеціальні вітрини й організовують у торговельному залі «гарячі» точки по продажу «сезонних» засобів. В решті аптек такий вид реклами або відсутній, або ведеться в усній формі. Також встановлено, що серед аптек, де реклама носить «сезонний» характер, лише 28,5 % є комерційними.

Основним критерієм розширення асортименту лікарських засобів є попит покупців, який до останнього часу залежав від вартості препарату. Опитування відвідувачів аптек та фахівців (завідувачів аптек та їх заступників) про вплив реклами на попит на фармацевтичні товари показало, що:

- купують і лікуються згідно з рекламною рекомендацією 11,8 і 20 % відповідно;
- радяться з лікарем або людиною, яка вже використовувала цей засіб, після чого купують його 29,4 і 28 %;

- взагалі не звертають уваги на рекламу 41,2 і 24 %;
- не змогли дати відповіді 17,6 і 28 %.

При цьому молодь віддає перевагу купівлі супутніх товарів і парафармацевтичної продукції відразу після реклами. Відвідувачі похилого віку, приходячи в аптеку і переконавшись, що рекламований засіб дуже дорогий, як правило, не купують його. Люди середнього віку придбають лікарські препарати переважно за рекомендацією лікарів.

У ході досліджень було також встановлено, що, незважаючи на достатньо широку рекламну кампанію, мешканці Санкт-Петербурга при різного роду опитуваннях висловлюють претензії до рівня надання медичної та фармацевтичної допомоги. Це пов'язано насамперед з тим, що рекламна діяльність на російському фармацевтичному ринку носить достатньо хаотичний характер — людині треба переглянути велику кількість джерел реклами інформації, достовірність якої здебільшого викликає сумнів.

Отже, фармацевтичним працівникам необхідно ширше вести діалоги з покупцями, повідомляти їх про нові засоби, що надійшли на ринок, про дію та ціну цих засобів, оскільки для багатьох при теперішній економічній ситуації цей фактор є визначальним при виборі лікарського препарату.

Виходячи з вищевикладеного, можна зробити такі висновки:

1. Відмічена недостатня інформація про фармацевтичні та медичні послуги, що пов'язано насамперед з практично повною відсутністю на сьогодні діалога між фармацевтичним та медичним працівником, що призводить до дезорієнтованості покупців.

2. Встановлено, що серед видів та форм реклами переважає пряма поштова реклама, реклама на місті продажу (вітрини та стенді), а також усна реклама, яку ведуть представники фірм.

3. Виявлено, що в рекламній діяльності багатьох аптек не враховується низка істотних фактів:

— оформлення вітрин не відповідає вимогам естетики, часто відсутня потрібна для покупця інформація. Торговельний зал, як правило, не обладнаний для відпочинку відвідувачів. Дуже мало аптек мають зовнішні вітрини і привабливий для відвідувачів вхід. Не всі аптеки оснащені і внутрішньоаптечними стінними шафами або вони розташовані поза зоною уваги покупців. В основному весь товар розміщений у торговельній вітрині, де він розкладений несистематично і нерівномірно — товар розміщується в одній площині і у великій кількості;

— основними об'єктами реклами є препарати імпортного виробництва, які мають яскраве, привертаюче увагу оформлення. Вітчизняні препарати, асортимент яких в аптеках дуже невеликий, не рекламиуються взагалі.

4. Дослідження показали, що «сезонна» реклама ведеться недостатньо, а в аптеках з комерційною формою власності вона взагалі відсутня.

5. Відмічено незначний вплив реклами на попит на фармацевтичні товари, а також і те, що купують і лікуються згідно з рекламною рекомендацією менше чверті з опитаних відвідувачів аптек. Попит, як і раніше, визначається вартістю засобу і призначенням лікаря.

Деякі рекомендації щодо рекламної політики аптечних закладів

Для поліпшення реклами фармацевтичної продукції слід:

— зробити аптеку ззовні більш привабливою, більш повно використовувати простір торговельного залу, віконні вітрини, міжвіконні прости, а також ширше використовувати засоби реклами з друкованою інформацією та яскравою кольоровою гаммою;

— обов'язково вести «сезонну» рекламу різних профілактичних засобів — вивісити при вході або поблизу від прилавка плакати з інформацією про такі

засоби, своєчасно розміщувати їх у відсіках віконних і торговельних вітрин, розробити графік реклами кампанії з урахуванням пори року;

— оскільки у населення існує думка, що «свое завжди краще», у міру можливості закуповувати вітчизняні препарати. Цікавий щодо цього досвід деяких аптек — в їх асортименті є аналоги лікарських засобів, вироблені різними фірмами, у т.ч. і вітчизняними, які істотно відрізняються за ціною, проте кожний з них знаходить свого покупця. У теперішній непростий післякризовий час така реклама особливо необхідна для того, щоб на всіх рівнях підтримувати вітчизняного виробника та фармацевтичний ринок у цілому;

— слід збільшувати кількість спеціалізованих і зменшувати кількість змішаних та комбінованих вітрин, використовувати весь об'єм вітрини, застосовуючи для цього різні конструкції, заповнювати їх більш рівномірно і обов'язково супроводжувати інформаційним текстом, покажчиками з позначенням групи, етикетками та цінниками. За можливістю закуповувати триступеневі вітрини, виконані із скла та дзеркал. Композицію робити більш продуманою, приємною для ока, використати додаткове освітлення.

План оформлення віконних вітрини

Товар

Перелік товарів, які збираються виставляти, обов'язково включають у план і визначають серед них основні пріоритети.

Спосіб розміщення товару

Визначають спосіб розміщення лікарських засобів (полиці, підставки), а також необхідні декоративні та допоміжні елементи.

Кольорове вирішення вітринного простору

При кольоровому вирішенні вітрини слід визначити основний фон і вдале поєднання кольорів упаковок лікарських засобів, що рекламиуються, та декоративних елементів.

В одній вітрині слід уникати як монотонності, так і використання великої кількості кольорів. Бажана композиція з двох—трьох кольорів, близьких один до одного. Щодо основного фону, то треба брати до уваги, що темні предмети краще видні на світлому фоні, свіtlі — на темному. Звичайно прийнято робити фон нейтральним, неяскравим, щоб привернути увагу до виставленого товару, але при невеликій вітрині можна зробити фон дуже яскравим, розмістивши на ньому товар або декоративний елемент більш спокійних кольорів.

План оформлення

Малюють приблизний план розміщення тих або інших елементів, зазначають розміри (від стіни до товару, від одного товару до іншого). План розміщення експозиції бажано складати у кількох варіантах з різних точок (з вулиці із залу), попередньо зробивши відповідний ескіз.

При плануванні оформлення вітрин слід звернути увагу на коло покупців, їх запити, звички тощо; архітектуру будинку і вітрин; особливості товару, а також на стиль оформлення найближчих вітрин інших магазинів.

Освітлення

Необхідно брати до уваги природне освітлення і освітлення ввечері; де і як розміщені світильники. Освітлення може бути кольоровим (слід ураховувати, що при цьому колір товару, який виставляється, може змінюватися).

Важливо не перевантажувати композицію надмірною кількістю елементів. Слід пам'ятати, що повз вітрини проходять і часу на сприйняття всіх деталей надто мало.

Для того щоб урахувати деякі фактори і розрахувати період оформлення вітрин, слід знати місце розташування аптеки, зокрема виходити з того, що:

- є зони, де проходжих досить мало, тому переоформлення вітрин можна робити не так часто, оскільки вони не встигають стати звичними;
- деякий асортимент товарів не зазнає «сезонних» змін і тому не вимагає частої зміни зразків у вітрині;
- у вітринах, розміщених на південному боці вулиці, багато товарів можуть швидко втратити зовнішній вигляд, тому вони потребують частої заміни. Те ж саме стосується сильно забруднених і запилених вулиць.

Особливості оформлення демонстраційних вітрин, які знаходяться у торговельному залі

Демонстраційні вітрини можуть бути відкритими з усіх боків або частково закритими, з додатковим підсвічуванням або без нього. Вони призначені не для роботи продавця, а для ознайомлення покупців із зразками нових товарів, можливими їх модифікаціями, кольоровою гаммою.

Саме демонстраційні вітрини дають можливість покупцю роздивитися виставлені лікарські засоби з найменшої відстані з усіх боків. Часто ці вітрини використовують для показу перспективного товару, який ще не надійшов в аптеки. У цьому разі у вітрині розміщують таблички із зазначенням терміну надходження товару у продаж.

Торговельні вітрини

Залежно від принципу торгівлі вони можуть розміщуватися по всьому залу або в секції перед продавцем або навколо нього. Товар повинен бути виставлений таким чином, щоб покупці мали можливість його добре роздивитися, обов'язково мати цінники, а для більш складної продукції — опис з необхідними характеристиками. Найкраще покупці сприймають ті товари, що розташовані на рівні очей та рук.

Цінники, наклейки, ярлики

Цінники мають інформувати покупця про ціну на даний товар. Їх можна поділити на прикріплені безпосередньо до товару виробником (етикуетки з маркою виробника); прикріплені продавцем; розміщені поряд з товаром у вітрині.

Етикуетки з маркою виробника використовуються для орієнтації покупця, при пошуку товару, виробленого саме цим виробником і є визначенням якості.

Товарні ярлики використовуються для викладення виробником відомостей про властивості товару, його використання.

Наклейки виконують практично ті ж самі функції, що і цінники, основна їх відмінність полягає в тому, що вони наклеюються на упаковку.

Об'ємні конструкції

На об'ємних конструкціях встановлюють покажчики розташування секцій, розміщення товару, а іноді і зображення самого товару. Вони мають бути продовженням оформлення і становити з ним певну єдність.

Для поліпшення роботи з рекламиуванням лікарських засобів в аптечних установах пропонуємо:

- зробити роздрук асортименту наявних в аптекі лікарських засобів, із зазначенням цін, що істотно допоможе покупцям орієнтуватися в товарах при переповнених вітринах;
- ввести деякі («сезонні» та ін.) знижки для залучення населення, а також систему замовлень відсутніх засобів за вимогою покупця;
- незважаючи на те, що чимало засобів реклами аптекі недоступні, можна зробити рекламу більш цікавою, щоб рекламний характер був явно виражений, а продукт однозначно представлений як лікарський. Слід ширше рекламиувати нові товари, тим більше що в цьому зацікавлені самі постачальники;

— викликає занепокоєння тенденція аптек заради збільшення прибутку все більше і більше ставати схожими на супермаркети США, де можна придбати одночасно і лікарські засоби для поліпшення мозкового кровообігу, і пральний порошок або парфуми. «Покупець — це гаманець, і наше завдання примусити його викласти від 5 до 5000 крб.» — таке гасло багатьох керівників, але тут треба знати міру і не захоплюватися продажем парафармацевтичної продукції;

— слід повніше вести інформаційну роботу серед медичних працівників, проводити зустрічі з лікарями в лікувально профілактичних закладах не менше одного разу на тиждень, що дозволить ширше надавати фармакологічну допомогу. Так, у ряді аптек відкрито кабінети, де ведуть прийом лікарі-фахівці, які консультирують і орієнтують відвідувачів у широкому асортименті лікарських препаратів. Тому було б доцільно відновити посаду провізора-інформатора у штаті аптеки або навіть організувати кабінет з інформаційної роботи, що дозволило б удосконалити організацію реклами діяльності аптеки, підвищити її рейтинг і збільшити товарообіг;

— відвідувачі аптек не мають достатньої інформації про медичні та фармацевтичні послуги. Це пов'язано з практично повною відсутністю на сьогодні діалогу між фармацевтичним та медичним працівником, що призводить до дезорієнтованості покупців і до того, що вони не одержують кваліфікованої медичної та фармакологічної допомоги;

— серед видів та форм реклами переважає пряма поштова реклама, реклама на місці продажу (вітрини та стенди), а також усна реклама, яку ведуть представники фірм.

У рекламній діяльності багатьох з досліджуваних аптек не враховується низка істотних факторів, зокрема оформлення вітрин не відповідає вимогам естетики, відсутня потрібна для покупця інформація. Дуже рідко аптеки мають зовнішні вітрини і привабливий для відвідувачів вхід.

Consilium provisorum. — 2002. — T. 2, № 1.

•

E.A.МАКСИМКІНА

Московська медична академія ім. I.M. Сеченова

ФАКТОРИ УСПІХУ АПТЕЧНОГО ЗАКЛАДУ

Серед нових явищ, з якими зіткнулися учасники фармацевтичного ринку після початку реформ, феномен конкуренції лише останнім часом привернув до себе увагу, незважаючи на його особливе фундаментальне значення для функціонування ринкової економіки.

Уже в 1776 р. Адам Сміт довів, що конкуренція — не тільки невід'ємна властивість ринку, але і його автоматичний ринковий механізм, який «невидимою рукою» врівноважує приватні інтереси й економічну ефективність. Отже, це механізм, який дозволяє на практиці створити умови для найефективнішої реалізації соціальної та економічної функцій фармацевтичного ринку.

Глобальні зміни, що відбулися за останнє десятиліття на фармацевтичному ринку Росії і супроводжувалися процесами роздержавлення власності, зростанням кількості суб'єктів фармацевтичного ринку (особливо в оптовій та дрібнороздрібній мережі), лібералізацією цін, збільшенням асортименту товарів та послуг, які реалізуються фармацевтичними закладами, привели до необхідності одержання нових знань стосовно виживання за умов конкуренції, а також до активного використання в управлінській діяльності стратегій конку-

рентної раціональності. Саме цю стратегію вважають сучасною концепцією маркетингу.

Унікальність кожного аптечного закладу визначають відмітності у вирішенні проблеми конкурентоспроможності, у розстановці пріоритетів між факторами успіху. Виявилося, що самих факторів не так уже і багато. Нам навіть вдалось об'єднати їх у двох правилах.

Перше правило — правило «Три К» — культура, компетенція, якість («качество») — поєднало фактори, які відносяться до самого закладу і характеризують його з точки зору умінь (схема 1).

Друге правило — правило «Три Т» — товар, праця («труд»), творчість — визначають конкурентоспроможність закладу на рівні товарів (схема 2).

Схема 1

Фактори конкурентоспроможності,
об'єднані у правило «Три К»



Схема 2

Фактори конкурентоспроможності,
об'єднані у правило «Три Т»



Культура закладу має на увазі безперервність діяльності підприємства і формування при цьому своєї історії і традицій. Одночасно виробляються етичні норми і правила його діяльності на ринку.

Компетенція — це фактор умінь у різних галузях, пов'язаних з діяльністю підприємства, здатність правильно визначити мету діяльності і можливість на практиці реалізувати найефективнішим способом основні управлінські функції, такі як організація роботи, планування, координація, мотивація, аналіз та контроль.

Якість діяльності — категорія, яка відбиває ступінь досягнення соціальних та економічних цілей діяльності, ступінь задоволення потреби у фармацевтичній допомозі.

Правило визначає основні вимоги забезпечення конкурентоспроможності товарів на ринку, які включають споживчі та вартісні характеристики самого товару, кваліфікацію та кількість праці, витраченої на його виробництво або реалізацію, і творчість (мистецтво), виявлену при цьому. Дві пелюстки трилисника — «праця» і «творчість» стосуються безпосередньо персоналу закладу. І це не випадково. В одному із сформульованих нами законів конкуренції визначено, що за інших рівних умов кадри є головним критерієм конкурентоспроможності закладу.

Таким чином, конкурентоспроможність закладу — це комплекс взаємопов'язаних характеристик, від ефективності реалізації кожної з яких залежить добробут закладу у цілому і кожного члена колективу зокрема.

Які ж основні критерії ефективності діяльності?

1. Соціальний (маркетинговий) критерій — ступінь задоволення споживачів.

2. Економічний критерій — рентабельність діяльності.

При цьому цілком очевидно, що в основі досягнення і першого, і другого ефекту лежить товарна політика аптечного закладу.

Філософія формування товарного асортименту означає, що ця проблема завжди повинна бути у центрі уваги співробітників аптеки, викликаючи роздуми над питаннями: що? скільки? коли? для кого? Відповіді на ці питання

залежать від місця розташування аптечного закладу, обслуговуваних сегментів споживачів тощо, тобто вони індивідуальні. При цьому важливо знати:

- спонукальні мотиви споживання фармацевтичних та парафармацевтичних товарів (фізіологічні, безпечність, повага і самоповага);
- активні критерії вибору товарів (табл. 1).

Таблиця 1

Критерії вибору фармацевтичних та парафармацевтичних товарів

| Показники зовнішнього формування | | Споживчі параметри | | |
|--|-------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------|
| довгочасний | короткочасний | показники якості | | економічні показники |
| | | жорсткі | м'які | |
| Тенденції розвитку економіки | Реклама | Ефективність | Упаковка | Цінова доступність |
| Тенденції розвитку фармацевтичного ринку | Наявність в асортименті | Побічні ефекти | Торговельна марка | Питома вага у бюджеті споживача |
| Стійкі зв'язки у структурі споживання | Інші | Протипоказання | Термін придатності | Спосіб оплати |
| Інтенсивність конкуренції | | Способ введення | Фірма-виробник | Фактор часу |
| | | Лікарська форма | Переваги | Витрати на використання (введення) |
| | | Дозування | | Замінність |
| | | Спектр дії | | |

Слід завжди пам'ятати, що товар — не розкіш, а засіб задоволення потреб і досягнення фінансового результату.

Чимало керівників аптечних закладів знають, як непросто працювати на вітчизняному фармацевтичному ринку з оригінальними лікарськими препаратами, оскільки вони не завжди доступні за ціною для споживача. Але відмова від роботи з такими лікарськими засобами — це економічні втрати не лише для самого закладу, але і для споживача. Як приклад можна навести добре знайомий крем від «застуди на губах» «Зовіракс», хоча зазначені нижче причини втрат і, як наслідок, зниження прибутку аптечного закладу справедливі для всіх препаратів — лідерів ринку. Отже, навіть короткочасна відсутність в асортименті аптеки препаратів — лідерів продажу призводить до значних втрат як прямих, так і непрямих.

За даними незалежних дослідницьких компаній, зовіракс займає найбільшу частку ринку засобів від «застуди на губах» як у вартісному вираженні (понад 46 % у доларах США), так і в натуральних показниках (понад 32 % в реалізованих упаковках (табл. 2).

Аналіз звертань, проведений у ряді аптек, показав, що середня реалізація зовіраксу становила 24 упаковки на місяць або 1 упаковку на день при шестиденному робочому тижні. Інтервали між поставками — 5–9 днів, середній розмір замовлення — 5–7 упаковок. Ряд аптек використовували практику замовлення зовіраксу лише тоді, коли залишок дорівнював нулю, що призводило щоразу до відсутності препарату протягом 1–2 днів (загальний час дефектури у середньому становив 8 днів, розкид — 5–10 днів). Таким чином, прямі втрати обсягу реалізації у цих аптеках становили від 625 до 1250 крб.* на місяць (при середній роздрібній вартості упаковки зовіраксу 125 крб.), зниження валового прибутку — від 125 до 250 крб. (при середній величині торговельної націнки 25 %).

Таблиця 2

Структура продажу засобів від «застуди на губах» у вартісному та натуральному показниках

| Засоби від «застуди на губах» | Показники, % | |
|-------------------------------|--------------|-------------|
| | вартісний | натуральний |
| Зовіракс | 46 | 32 |
| Ацикловір-АЗТ | 8 | 11 |
| Інші засоби | 17 | 22 |
| Ацикловір-Акри | 24 | 27 |
| Аллізарин | 5 | 8 |

*Тут і далі розрахунки наведено в російських карбованцях.

Ці втрати значно збільшуються при рості інтенсивності попиту на зовіракс. Непрямими втратами стало розчарування покупців, які не одержали препарат, по який вони звернулися, і вимущені були придбати його в конкурентній аптекі.

З вищевикладеного можна зробити висновок, що в асортименті аптечного закладу завжди повинні бути в наявності препарати — лідери фармацевтичних груп. Додержання цього принципу характерно для діяльності найбільш успішно працюючих аптечних закладів і мереж, які швидко розвиваються, і свідчить про рівень надання фармацевтичної допомоги, а також про те, що аптечні працівники завжди готові запропонувати своєму споживачеві найкраще.

Соціологічне опитування, проведене серед споживачів препаратів безрецептурного відпуску, показало, що головним критерієм вибору такого препарату для них була його якість, далі йшли рекомендації фахівців та ціна. Тому заміна в асортименті найефективнішого зовіраксу на менш ефективні дженерики суперечила б інтересам споживача.

Робота фармацевтичного працівника з реалізації лікарських препаратів у наш час наповнилася новим змістом. Споживач сподівається на активну інформаційну підтримку фахівця, оскільки грамотна консультація, надана провізором або фармацевтом, дає йому право обґрунтованого вибору найефективнішого засобу, поліпшуючи тим самим якість життя.

Опитування працівників першого столу, проведене журналом «Консиліум Провизорум», показало, що понад 85 % респондентів часто надають консультації стосовно засобів від «застуди на губах». Вивчення характеру консультацій свідчить, що чимало працівників першого столу насамперед рекомендують дженерики ацикловіру навіть за наявності зовіраксу в аптекі. Аналіз психологочних основ такої поведінки виявив три причини, зокрема:

- помилкову думку про ідентичність ефективності зовіраксу та дженеріків;
- порушення суверенітету вибору препарату споживачем. Фармацевтичний працівник заздалегідь робить за споживача висновок, що препарат дорожий і відвідувач його не купить, а отже, і не витрачає зусиль на інформацію про переваги оригінального препарату перед дженериками;
- недостатню інформацію з фармакоекономічного аналізу оригінальних препаратів.

Очевидно, що для надання грамотної консультації працівник першого столу повинен зрештою подолати стереотипи у мисленні — «дорого — отже не куплять». Завжди слід вміти пояснити «чому дорого або дорожче?». Фахівці повинні розуміти, що нові ефективні препарати не можуть бути дешевими. Наприклад, переваги зовіраксу з точки зору фармакоекономічного аспекту витрати—ефективність виражаються у вищій концентрації ацикловіру в уражених ділянках шкіри, що забезпечує більш високу ефективність; у швидкій всмоктуваності, а отже, швидкому початку дії препарату; в максимально швидкому досягненні результату, а зрештою, скороченні терміну лікування і зменшенні кількості препарату на курс лікування. Навіть така дрібниця, як зручний футляр для зберігання препарату, має значення.

Постає питання, чому реклама, незважаючи на те, що чимало людей її не сприймає, стимулює продаж. А все дуже просто — реклама дає можливість споживачеві одержати інформацію, на якій ґрунтуються його рішення про купівлю тих чи інших ліків. При наявності інформації про препарати споживач сам вирішить, чому віддати перевагу — якості або ціні. Ми переконані, що якість перевищити. До того ж, продаж дорогих оригінальних препаратів дозволяє аптечному закладу швидше досягти точки беззбитковості (порогу рентабельності). А прибуткова аптека може дозволити собі багато чого: не тільки проводити модернізацію, розширятися, заохочувати персонал, але і, пам'ятаючи про свою місію підтримування здоров'я, подавати адресну допомогу соціально незахищеним клієнтам, надавати знижки постійним відвідувачам тощо.

Творчість, виявлена кожним співробітником у процесі трудової діяльності, значною мірою визначає результативність. При зверненні по безрецептурні лікарські препарати лише 33 % покупців мають установку на придбання конкретного товару. Решта (67 %) керується симптомами, бажаючи придбати «щонебудь» від головного болю, температури, нежиті, кашлю тощо. У цьому разі результати покупки повністю залежатимуть від фармацевтичного працівника.

Крім того, є категорія покупців (блізько 5 %), які самостійно вивчають вітрини аптек у пошуках потрібного засобу і ніколи не спитають про його наявність або відсутність. Тому можливість розглянути розміщений у вітрині товар стимулює купівельну спроможність відвідувачів. Поганий мерчен岱зинг значно знижує прибуток аптеки. Результати експерименту показали: якщо виключити з переліку причин відмовлення від покупки такі фактори, як вартість та якість, то найбільша кількість відмовень сталася внаслідок неуваги і зайнятості фармацевтичного працівника (37 %), а також неможливості розглянути вітрини або дізнатися, який товар є в наявності (46 %).

Оформлення вітрини в аптечному закладі, ймовірно, є найбільш складним процесом, оскільки значний асортимент важко поєднати з вимогами зорового сприйняття, відповідно до яких слід:

- не перевантажувати вітрину кількістю видимих елементів (адекватно оком сприймається не більше 13 елементів);
- ураховувати кольорове поєднання упаковок товару;
- виходити з того, що рівень очей покупця — найкраща зона продажу.

Цікавою може бути думка, що обсяг продажів можна регулювати залежно від рівня розміщення товарів у вертикальних вітринах (табл. 3).

Таблиця 3

Взаємозв'язок обсягу продажу і розміщення товару у вертикальній вітрині

| Рівень | Розміщення товару | Порядок перестановки товару з метою збільшення обсягу продажу | Збільшення продажу при перестановці товару з нижніх рівнів на верхні |
|--------|-------------------|---|---|
| I | На рівні очей | — | — |
| II | На рівні рук | На I рівень | Від рівня рук до рівня очей — 63 % |
| III | На рівні ніг | Те ж На II рівень | Від рівня підлоги до рівня очей — 78 % Від рівня підлоги до рівня рук — 34 % |

Наведені дані особливо актуальні для аптечних закладів, які використовують торговельні зали з системою самообслуговування.

Consilium provisorum. — 2001. — Т. 1, № 4.

СТРАТЕГІЯ КОНКУРЕНТОЇ РАЦІОНАЛЬНОСТІ — цілеспрямовані дії закладу з пошуку стійкої переваги перед конкурентами шляхом задоволення потреб споживачів.



ТОЧКА БЕЗЗБИТКОВОСТІ — це така виручка від реалізації, при якій заклад вже не має збитків, але ще не має і прибутку.

Постійні витрати

$$ТБ = \frac{\text{Ціна} - \text{змінні витрати на одиницю продукції}}{}$$

МЕРЧЕНДАЙЗИНГ — сукупність заходів, спрямованих на збільшення обсягу збути у місці продажу.

МЕРЧЕНДАЙЗИНГ — низка заходів з найбільш ефективного розміщення товарів та інформаційних матеріалів на полицях та вітринах.

ТОВАРНА ПОЛІТИКА — це філософія і основні напрями формування асортименту організації.

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 615.012.1:547.789.1

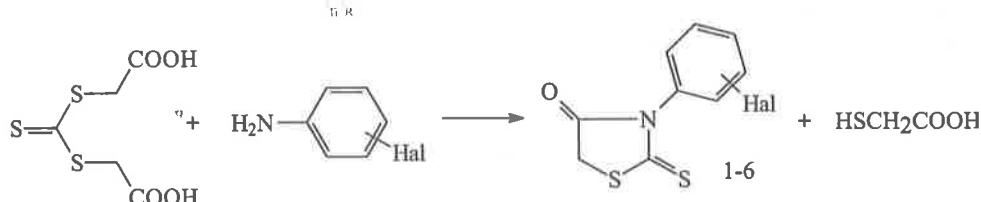
О.М.РОМАН, провізор, І.О.НЄКТЕГАЄВ, наук. співробітник,
В.Я.ГОРІШНІЙ, канд. фармац. наук, доц., Р.Б.ЛЕСИК, канд. фармац. наук, доц.

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

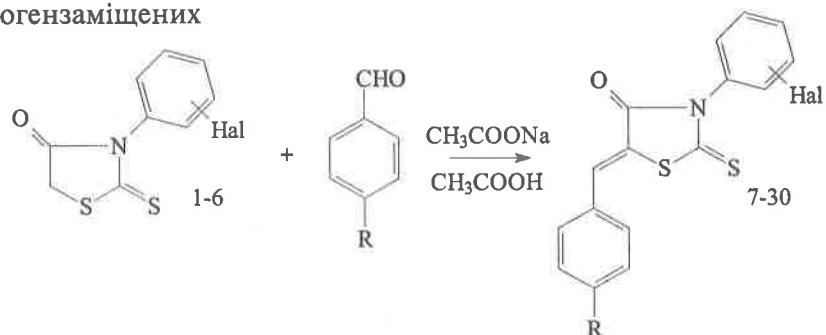
СИНТЕЗ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ 3-АРИЛ-5-АРИЛІДЕН-2-ТІОКСОТІАЗОЛІДИН-4-ОНІВ

Похідні 2-тіоксotіазолідин-4-ону (роданіну) протягом останніх десятиріч є об'єктами інтенсивного вивчення в наукових колективах, які працюють в галузі медичної хімії. Серед зазначеної групи сполук виявлено ефективні інгібітори альдозоредуктази, рекомендовані для лікування і попередження діабету та його ускладнень (катараракти, нефропатії, ретинопатії), речовини з тромболітичною активністю, інгібітори аглютинації тромбоцитів та еритроцитів, сполуки з кардіоваскулярною активністю, потенційні засоби для лікування і профілактики алергії, ішемії, атеросклерозу, псоріазу тощо [2, 3, 8, 9]. 3-Арилроданіни, які стали об'єктами наших досліджень, мають певну перспективу для вивчення жовчогінної та протизапальної активностей [7].

Для одержання 3-заміщених роданінів на основі ароматичних амінів найбільш придатним є метод Гольмберга [5], який базується на використанні тіокарбоніл-біс-тіогліколатної кислоти як вихідної сполуки. При взаємодії тіокарбоніл-біс-тіогліколатної кислоти з хлор- та бромзаміщеними анілінами у водно-спиртовому середовищі закономірно утворюються необхідні 3-арилроданіни за схемою



Синтезовані похідні роданіну містять лабільні атоми водню в положенні 5 тіазолідинового циклу, що дало можливість одержати ряд 5-ариліденпохідних в умовах реакції Кньовенагеля. Як реагенти використано бензальдегід та ряд йогогалогензаміщених



Структура ключових синтезованих сполук підтверджена методом ПМР-спектроскопії. Характеристики синтезованих сполук наведено в табл. 1.

Визначення параметрів гострої токсичності при внутрішньоочеревинному введенні синтезованих сполук проводили на безпородних білих миших-самцях

Таблиця 1

3-Арил-2-тиоксоміазолідин-4-они та їх 5-ариліденпохідні

| Сполучка | Hal | R | Емпірична формула | Т.топл., °C | Вихід, % | Спектр ПМР, σ (м.ч.), J (Гц) |
|----------|------|----|---|-------------|----------|--|
| 1 | 2-Cl | — | C ₉ H ₆ CINOS ₂ | 113—115 | 56 | |
| 2 | 3-Cl | — | C ₉ H ₆ CINOS ₂ | 161—162 | 91 | |
| 3 | 4-Cl | — | C ₉ H ₆ CINOS ₂ | 122—124 | 88 | |
| 4 | 2-Br | — | C ₉ H ₆ BrNOS ₂ | 130—132 | 75 | |
| 5 | 3-Br | — | C ₉ H ₆ BrNOS ₂ | 172—174 | 70 | |
| 6 | 4-Br | — | C ₉ H ₆ BrNOS ₂ | 149—150 | 79 | |
| 7 | 2-Cl | H | C ₁₆ H ₁₀ CINOS ₂ | 156—157 | 81 | 7,50—7,62м, 7,67д (9Н, Ar); 7,88с (1Н, =CH) |
| 8 | 2-Cl | F | C ₁₆ H ₉ FCINOS ₂ | 193—194 | 77 | 7,23д, 7,30—7,46м, 7,70—7,74м (8Н, Ar); 7,85с (1Н, =CH) |
| 9 | 2-Cl | Cl | C ₁₆ H ₉ Cl ₂ NOS ₂ | 199—200 | 70 | 7,30—7,50м (4Н, 2-Cl—C ₆ H ₄), 7,65д, 7,80д, J = 8,9Гц (4Н, 4-Cl—C ₆ H ₄); 7,90с (1Н, =CH) |
| 10 | 2-Cl | Br | C ₁₆ H ₉ BrClNOS ₂ | 193—195 | 72 | 7,30—7,50м (4Н, 2-Cl—C ₆ H ₄), 7,67д, 7,81д, J = 8,6Гц (4Н, 4-Br—C ₆ H ₄); 7,89с (1Н, =CH) |
| 11 | 3-Cl | H | C ₁₆ H ₁₀ CINOS ₂ | 190—191 | 95 | |
| 12 | 3-Cl | F | C ₁₆ H ₉ FCINOS ₂ | 172—173 | 86 | |
| 13 | 3-Cl | Cl | C ₁₆ H ₉ Cl ₂ NOS ₂ | 214—215 | 93 | |
| 14 | 3-Cl | Br | C ₁₆ H ₉ BrClNOS ₂ | 229—230 | 88 | 7,15—7,52м (4Н, 3-Cl—C ₆ H ₄), 7,65д, 7,80д, J = 8,6Гц (4Н, 4-Br—C ₆ H ₄); 7,83с (1Н, =CH) |
| 15 | 4-Cl | H | C ₁₆ H ₁₀ CINOS ₂ | 201—203 | 84 | |
| 16 | 4-Cl | F | C ₁₆ H ₉ FCINOS ₂ | — | 94 | |
| 17 | 4-Cl | Cl | C ₁₆ H ₉ Cl ₂ NOS ₂ | 207—208 | 77 | |
| 18 | 4-Cl | Br | C ₁₆ H ₉ BrClNOS ₂ | 209—210 | 65 | |
| 19 | 2-Br | H | C ₁₆ H ₁₀ BrNOS ₂ | 167—168 | 96 | |
| 20 | 2-Br | F | C ₁₆ H ₉ FBrNOS ₂ | 191—192 | 79 | 7,20д, 7,35—7,52м, 7,70—7,74м (8Н, Ar); 7,90с (1Н, =CH) |
| 21 | 2-Br | Cl | C ₁₆ H ₉ ClBrNOS ₂ | 203—204 | 59 | 7,28—7,45м (4Н, 2-Br—C ₆ H ₄), 7,64д, 7,78д, J = 8,5Гц (4Н, 4-Cl—C ₆ H ₄); 7,90с (1Н, =CH) |
| 22 | 2-Br | Br | C ₁₆ H ₉ Br ₂ NOS ₂ | 196—197 | 53 | 7,30—7,54м (4Н, 2-Br—C ₆ H ₄), 7,68д, 7,83д, J = 8,6Гц (4Н, 4-Br—C ₆ H ₄); 7,90с (1Н, =CH) |
| 23 | 3-Br | H | C ₁₆ H ₁₀ BrNOS ₂ | 205—206 | 84 | |
| 24 | 3-Br | F | C ₁₆ H ₉ FBrNOS ₂ | 177—178 | 96 | |
| 25 | 3-Br | Cl | C ₁₆ H ₉ ClBrNOS ₂ | 204—205 | 93 | |
| 26 | 3-Br | Br | C ₁₆ H ₉ Br ₂ NOS ₂ | 220—221 | 74 | 7,10—7,55м (4Н, 3-Br—C ₆ H ₄), 7,64д, 7,78д, J = 8,4Гц (4Н, 4-Br—C ₆ H ₄); 7,80с (1Н, =CH) |
| 27 | 4-Br | H | C ₁₆ H ₁₀ BrNOS ₂ | 215—216 | 69 | |
| 28 | 4-Br | F | C ₁₆ H ₉ FBrNOS ₂ | 203—204 | 61 | |
| 29 | 4-Br | Cl | C ₁₆ H ₉ ClBrNOS ₂ | 218—220 | 78 | |
| 30 | 4-Br | Br | C ₁₆ H ₉ Br ₂ NOS ₂ | 227—228 | 76 | |

масою 20—24 г, які знаходилися на звичайному раціоні харчування. Розрахунок LD₅₀ здійснювали за методом Літчфільда та Уілкоксона [6].

Вивчення впливу синтезованих речовин на перебіг ексудативної фази запалення проводили на основі формалінової моделі запального набряку лап білих щурів [4]. Експеримент проводили на нелінійних білих щурах обох статей масою 200—240 г. Загальний набряк викликали ін'екцією в асептичних умовах 0,1 мл 2 % розчину формаліну під апоневроз підошви задньої кінцівки щура. Наявність запальної реакції встановлювали за зміною об'єму кінцівки онкометричним методом на початку досліду і через 4 год після введення флогогенного агенту. За 0,5 год до введення розчину формаліну тваринам внутрішньоочеревинно вводили досліджувану речовину в дозі 100 мг/кг. Для порівняння в аналогічних умовах вивчали антиексудативний ефект відомих протизапальних лікарських засобів — вольтарену, аспірину, бутадіону та ібупрофену в середньотерапевтичних дозах.

Результати фармакологічних досліджень наведено в табл. 2.

У результаті проведених фармакологічних досліджень встановлено, що 3-арил-5-[(1-(4-фторфеніл)метиліден]-2-тіоксотіазолідин-4-они проявляють по-

Таблиця 2

Фармакологічна активність синтезованих речовин і еталонних лікарських засобів

| Сполука або еталонний лікарський засіб | Доза | LD ₅₀ | Показник пригнічення запальної реакції, % |
|--|------|------------------|---|
| Вольтарен | 8 | - | 52 |
| Аспірин | | 100 | - 38 |
| Бутадіон | | 50 | - 45 |
| Ібупрофен | 50 | - | 40 |
| 8 | 100 | 1500 | 70 |
| 12 | 100 | 1600 | 70 |
| 16 | 100 | 1750 | 60 |
| 24 | 100 | 1250 | 65 |

мітну протизапальну активність, яка в експерименті перевищує активність еталонних лікарських засобів. Для тестованих сполук характерна достатньо низька токсичність. За класифікацією К.О. Сидорова [3] речовини відносяться до практично нетоксичних сполук. Слід відзначити, що одержані результати збігаються з попередніми даними про суттєве значення характеру субституенту в положенні 5 для наявності протизапального ефекту.

Експериментальна частина

Тіокарбоніл-біс-тіогліколатна кислота синтезована за методом, описаним в літературі [7]. Спектри ПМР знімались на пристрі «Varian VXR-300», розчинник DMSO-D₆, стандарт — тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту і сірки відповідають вирахуваним ($\pm 0,3\%$).

Тіокарбоніл-біс-тіогліколатна кислота. 0,32 моль Na₂S · 9H₂O та 0,32 моль CS₂ вміщують у круглодонну колбу із зворотним холодильником і перемішують на магнітній мішалці в 50 мл води, очищеної протягом 24 год до утворення гомогенної системи. До утвореного розчину темно-червоного кольору повільно, не допускаючи нагрівання, додають 0,64 моль монохлорацетатної кислоти, попередньо нейтралізованої 0,64 моль NaHCO₃ в 100 мл води, перемішують протягом години і залишають на одну добу. Після цього розчин фільтрують і нейтралізують концентрованою HCl до pH 2—3. Утворену тіокарбоніл-біс-тіогліколатну кислоту перекристалізовують з води очищеної.

3-(2-Хлорфеніл)-2-тіоксотіазолідин-4-он (1). По 30 ммоль тіокарбоніл-біс-тіогліколатної кислоти і 2-хлоранілу, а також 30 мл ізопропанолу вміщують у колбу із зворотним холодильником. Реакційну суміш кип'ятять протягом 8 год. Продукт реакції одержують у вигляді осаду після повного охолодження і перекристалізовують із спирту.

3-(2-Хлорфеніл)-5-(1-фенілметиліден)-2-тіоксотіазолідин-4-он (7). У круглодонну колбу із зворотним холодильником вміщують 5 ммоль сполуки 1,5 ммоль безводного ацетату натрію, 6,25 ммоль бензальдегіду і 8 мл ацетатної кислоти.

Реакційну суміш кип'ятять протягом 5 год і охолоджують. Продукт реакції відфільтровують у вигляді осаду після повного охолодження реакційної суміші, перекристалізовують з ацетатної кислоти. Підхід до синтезу сполук 8–30 аналогічний.

Висновки

1. Синтезовано ряд 5-ариліден-3-арилроданінів з атомами галогенів в молекулах, структуру яких підтверджено методом ПМР-спектроскопії.
2. Встановлено, що 3-арил-5-[1-(4-фторфеніл)метиліден]-2-тиоксотіазолідин-4-они в експерименті перевищують активність еталонних лікарських засобів при значно нижчій токсичності.

1. Пат. 4464382 США. Rhodanine derivatives, process for their preparation, and aldose reductase inhibitor containing the rhodanine derivatives as active ingredient. *Tanoushi Tadao, Kawamuro Masanori, Ajima Akiro et al.* (США). — Опубл. 07.08.84 // Цит. по РЖХим. — 1985. — 11085 П.
2. Пат. 4714765 США. Rhodanine derivatives and process for preparing the same. *Ogawa Kazuo, Honna Takagi* (США). — Опубл. 22.12.87 // Цит. по РЖХим. — 1988. — 20065 П.
3. Сидоров К.К. // Токсикология новых промышленных химических веществ. — М.: Медицина. — 1973. — Вып.13. — С. 47— 51.
4. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства. — К.: Здоров'я, 1975. — 239 с.
5. Holmberg B. // J. f. pr. ch. (2). — 1910. — Vol. 81. — P. 451.
6. Litchfield J.T., Wilcoxon F. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1949. — Vol. 96. — P. 99.
7. Nektegayev I., Lesyk R. // Sci. Pharm. — 1999. — Vol. 67. — P. 227—230.
8. Shiva P. Singh et al. // Chem. Rev. — 1981. — Vol. 81. — P. 175— 203.
9. Yong S. Lee, Zhou Chen, Peter F. Kador // Bioorganic & Medicinal Chemistry. — 1998. — № 6. — P. 1811—1819.

Надійшла до редакції 26.03.2002.

O.M.Роман, И.А.Нектегаев, В.Я.Горишний, Р.Б.Лесык

СИНТЕЗ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 3-АРИЛ-5-АРИЛИДЕН-2-ТИОКСОТИАЗОЛИДИН-4-ОНОВ

Синтезированы 3-арил-5-арилiden-2-тиоксотиазолидин-4-оны с атомами галогенов в молекулах. Изучена противовоспалительная активность и острые токсичность некоторых соединений. 3-Арил-5-[1-(4-фторфенил)метилиден]-2-тиоксотиазолидин-4-оны проявляют высокую антиэксудативную активность при достаточно низкой токсичности.

O.M.Roman, I.O.Nektegayev, V.Ya.Horishny, R.B.Lesyk

SYNTHESIS AND ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF 3-ARYL-5-ARYLIDENE-2-THIOXOTHIAZOLIDINE-4-ONES

SUMMARY

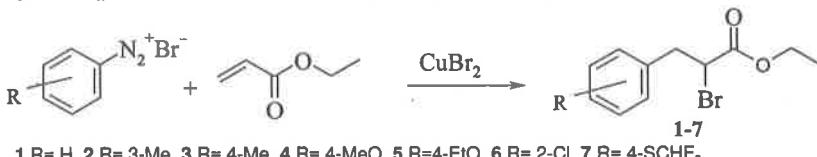
3-Aryl-5-arylidene-2-thioxothiazolidine-4-ones with halogen atoms in molecules were synthesized. Antiinflammatory activity and toxicity of some substances were studied. 3-Aryl-5-[1-(4-fluorophenyl)methylidene]-2-thioxothioxothiazolidine-4-ones displayed high antiexudative activity with low toxicity.

**В.С.МАТИЙЧУК, канд. хім. наук, М.Д.ОБУШАК, д-р хім. наук, проф.,
Р.Я.ВАСИЛИШИН, мол. наук. співробітник, В.В.ПАСЛАВСЬКИЙ, мол. наук.
співробітник**

Львівський національний університет ім. Івана Франка

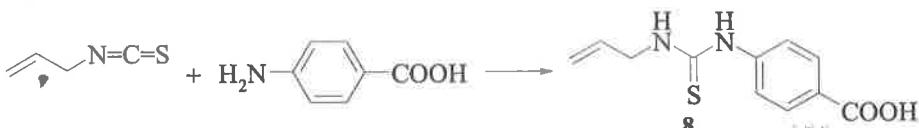
НОВИЙ ПІДХІД ДО СИНТЕЗУ 4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ – АНАЛОГІВ ГІПОГЛІКЕМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Похідні 4-тіазолідинону є потенційними носіями різноманітних видів біологічної активності і широко використовуються для створення нових високо-ефективних лікарських препаратів [7]. Зокрема, 5-R-бензил-4-тіазолідинони є агоністами PPAR-рецепторів і тому ефективні в терапії інсульнезалежного діабету (стимулятори ендогенного інсулуїну), серцево-судинних захворювань тощо [3–6, 8]. Такі похідні 5-R-бензил-4-тіазолідонів, як піоглітан, троглітан, представлені на фармацевтических ринках Японії та США. Низка препаратів знаходиться на різних стадіях клінічних досліджень [5]. Раніше [1] запропоновано новий метод синтезу зазначеної фармакологічної групи лікарських засобів з використанням естерів 3-арил-2-бромпропанових кислот. Останні було отримано взаємодією бромідів арендіазонію з етилакрилатом [1, 2]

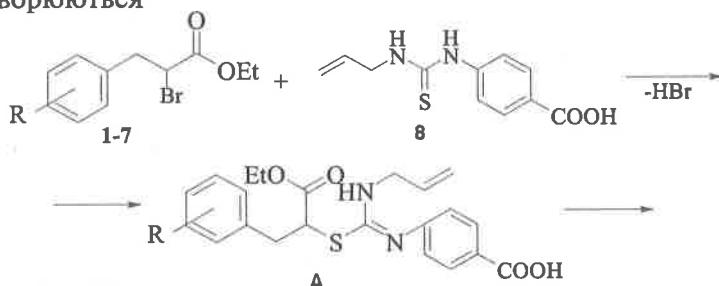


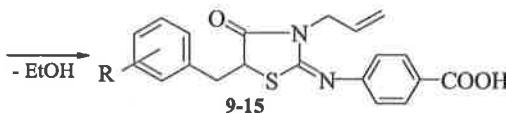
1 R= H, 2 R= 3-Me, 3 R= 4-Me, 4 R= 4-MeO, 5 R=4-EtO, 6 R= 2-Cl, 7 R= 4-SCHF₂

Використовуючи цей метод, ми здійснили синтез кислот 5-бензил-4-тіазолідинонового ряду, які, у свою чергу, можуть бути використані для створення бібліотеки сполук такого типу і вивчення взаємозв'язку структура—дія. Для цього нами досліджена в реакції з естерами 1–7 1-(3-пропеніл)-3-(4-карбоксиfenіл)tіосечовина 8. Застосування такого реагенту дозволяє ввести в молекулу тіазолідинону додатково два реакційних центри. Вихідну тіосечовину 8 синтезували взаємодією алілізотіоціанату з 4-амінобензойною кислотою



Отримана таким чином N,N'-дизаміщена тіосечовина, як було встановлено, добре реагує з естерами 1–7. На першій стадії реакції проходить алкілювання а-бромуестером за атомом сульфуру. Далі відбувається циклізація з утворенням 5-(R-бензил)-2-(4-карбоксиfenіл)іміно-3-(3-пропеніл)-4-тіазолідинонів (9–15, табл. 1). Зазначимо, що в нуклеофільному приєднанні до карбонільної групи бере участь лише більш нуклеофільний атом нітрогену; ізомерні продукти при цьому не утворюються





9 R= H, 10 R= 3-Me, 11 R= 4-Me, 12 R= 4-MeO, 13 R=4-EtO, 14 R= 2-Cl, 15 R= 4-SCHF₂

Проміжні продукти алкілювання А в ході реакції не виділялись, вони циклізуються в умовах реакції до 4-тіазолідинонів 9–15. Синтезовані сполуки є безбарвними кристалічними речовинами, які розчиняються в диметилформаміді, диметилсульфоксиді та у спирті при нагріванні. Оскільки біля атома нітрогену у третьому положенні тіазолідинонового кільця є замісник (аліл), то для цих сполук іміно-форма є фіксуваною і аміно-імінна таутомерія неможлива. Тому такі похідні 4-тіазолідинону є зручними моделями для дослідження таутомерії, зокрема спектральними методами, та впливу цього явища на біологічну активність сполук. Крім того, наявність кількох реакційних центрів дає можливість використовувати їх як реагенти. Спектри ЯМР ¹H сполук 9–14 (табл. 2) підтверджують їхню будову. Кожен з протонів фрагменту CH₂CH виявляється у вигляді дублету дублетів. У 4-карбоксиленілміногрупі ароматичні протони виявляються при 7,90 (*ортоп*-протони до групи COOH) і 6,87–6,91 м.ч. (*ортоп*-протони до групи N=). Звичним є спектр алільного фрагменту, хоча в окремих випадках через мале значення цис-константи спін-спінової взаємодії (CH=CH₂) один з дублетів фіксується як широкий синглет.

Таблиця 1

Характеристики 5-(R-бензил)-2-(4-карбоксиленіл)іміно-3-(3-пропеніл)-4-тіазолідинонів 9–15

| Сполука | Вихід, % | Т. топл., °C | Знайдено, % | | Емпірична формула | Вираховано, % | |
|---------|----------|--------------|-------------|-------|---|---------------|-------|
| | | | N | S | | N | S |
| 9 | 72 | 139–140 | 7,49 | 8,70 | C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃ S | 7,64 | 8,75 |
| 10 | 81 | 139–141 | 7,40 | 8,31 | C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃ S | 7,36 | 8,43 |
| 11 | 83 | 153–155 | 7,22 | 8,40 | C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃ S | 7,36 | 8,43 |
| 12 | 85 | 161–163 | 6,95 | 8,13 | C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄ S | 7,06 | 8,09 |
| 13 | 69 | 149–151 | 6,85 | 7,69 | C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄ S | 6,82 | 7,81 |
| 14 | 79 | 161–162 | 6,89 | 7,78 | C ₂₀ H ₁₇ CIN ₂ O ₃ S | 6,99 | 8,00 |
| 15 | 75 | 165–166 | 6,27 | 14,18 | C ₂₁ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₃ S ₂ | 6,25 | 14,30 |

Таблиця 2

Спектри ПМР 5-(R-бензил)-2-(4-карбоксиленіл)іміно-3-(3-пропеніл)-4-тіазолідинонів, (δ, м.ч.)

| № сполуки | CH ₂ CH | | CH ₂ =CHCH ₂ | | | | RC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ COOH | | |
|-----------|--------------------|----------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|------------|---|------------------------------------|-------|--|
| | CH ₂ | | CH ₂ , 1Н, д | CH ₂ , 1Н, д | CH ₂ =, 1Н, д | =CH, 1Н, м | | 2Н, д | 2Н, д | |
| | 1Н, д, д | 1Н, д, д | | | | | | | | |
| 9 | 3,03 | 3,45 | 4,74 | 4,34 | 5,10д (1H), 5,17д (1H) | 5,8 | 7,25м (5H) | 6,87 | 7,90 | |
| 11 | 2,98 | 3,40 | 4,70 | 4,32 | 5,11д (1H), 5,17ш, с (1H) | 5,8 | 2,29с (3H), 7,10с (4H) | 6,88 | 7,90 | |
| 12 | 2,94 | 3,38 | 4,65 | 4,32 | 5,11д (1H), 5,16д (1H) | 5,8 | 3,73с (3H), 6,79д (2H), 7,10д (2H) | 6,87 | 7,90 | |
| 13 | 2,95 | 3,37 | 4,64 | 4,31 | 5,11д (1H), 5,17д (1H) | 5,8 | 1,38т (3H), 3,99к (2H), 6,77д (2H), 7,09д (2H) | 6,88 | 7,90 | |
| 14 | 3,10 | 3,68 | 4,77 | 4,40 | 5,20 ш, с (1H), 5,26д (1H) | 5,9 | 7,28м (3H), 4,40м (1H) | 6,91 | 7,91 | |

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H, наведені у роботі, записували на приладі «Varian VXR-300» (300 МГц), внутрішній стандарт — ГМДС, розчинник — ДМСО-d₆.

1-Арил-3-(4-карбоксифеніл)-тіосечовина (8). Суміш 9,9 г (0,1 моль) алілізотіоціанату з 13,7 г (0,1 моль) 4-амінобензойної кислоти в 50 мл етилового спирту кип'ятили півгодини, після чого охолоджували. Осад, що випав, фільтрували, промивали спиртом. Вихід 78 %, Т. топл. 260 °C (з розкладом).

3-Аліл-5-бензил-2-(4-карбоксифеніл)іміно-4-тіазолідон (9). До суміші 2,57 г (0,01 моль) етил-2-бром-3-фенілпропіонату з 2,36 г (0,01 моль) 1-аліл-3-(4-карбоксифеніл)тіосечовини в 20 мл етилового спирту, додали 1 мл піридину і кип'ятили 6 год. Охолоджували. Утворений осад відфільтровували і кристалізували зі спирту. Сполуки 10–15 (табл. 1) синтезували аналогічно.

Висновки

1. Встановлено, що естери 3-арил-2-бромпропанових кислот реагують з 1-арил-3-(4-карбоксифеніл)тіосечовиною із замиканням тіазолідинового циклу. Утворюються 3-аліл-5-(R-бензил)-2-(4-карбоксифеніл)іміно-4-тіазолідинони.

2. Синтезовано перспективні реагенти для одержання гіпоглікемічних препаратів — нові похідні 5-бензил-4-тіазолідинонів, що містять у своєму складі функціональні групи.

1. *Обушак Н.Д., Матийчук В.С., Ганущак Н.И. // Журн. орг. химии. — 1998. — Т. 34, Вып. 2. — С. 266–271.*
2. *Обушак Н.Д., Матийчук В.С., Ганущак Н.И. и др. // Химия гетероцикл. соединений. — 1998. — № 4. — С. 555–559.*
3. *Hui-Ling Liu, Zongcheng Li, Thorleif Anthonsen // Molecules. — 2000. — № 5. — Р. 1055–1061.*
4. *Kurogi Ya. // Drug Desing Discovery. — 1999. — Vol. 16, № 2. — P. 109–118.*
5. *Lohray B.B., Bhushman V., Reddy A.S. et al. // J. Med. Chem. — 1999. — № 42. — P. 2569–2581.*
6. *Parulkar A.A., Pendergrass M.L., Granda-Ayala R. et al. // Ann. Intern. Med. — 2001. — № 134. — Р. 61–71.*
7. *Singh S.P., Parmar S.S., Raman K. et al. // Chem. Rev. — 1981. — Vol. 81, № 2. — P. 175–203.*
8. *Urban F.J., Moore B.S. // J. Het. Chem. — 1992. — Vol. 29. — P. 431–438.*

Надійшла до редакції 18.04.2002.

B.C.Матийчук, Н.Д.Обушак, Р.Я.Василишин, В.В.Паславский

НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ 4-ТИАЗОЛИДИНОНОВ — АНАЛОГОВ ГИПОГЛІКЕМІЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Показано, что эфиры 3-арил-2-бромпропионовых кислот реагируют с 1-арил-3-(4-карбоксифенил)тиомочевиной с образованием тиазолидинового цикла. Получены 3-аллил-5-(R-бензил)-2-(4-карбоксифенил)иміно-4-тиазолідинони. Таким образом, предложен удобный метод синтеза производных 5-бензил-4-тиазолидинонов, содержащих функциональные группы, аналогов известных гипогликемических препаратов.

V.S.Matiychuk, M.D.Obushak, R.Ya.Vasylyshyn, V.V.Paslavskii

THE NEW APPROACH TO SYNTHESIS OF 4-TIAZOLIDINONES — ANALOGS OF HYPOGLYCEMIC AGENTS

SUMMARY

It was shown that of ethyl(3-aryl-2-bromo)propanoate react with 1-aryl-3-(4-carboxyphenyl)thiourea forming 4-thiazolidinone cycle. 3-Allyl-5-(R-benzyl)-2-(4-carboxyphenyl)-4-thiazolidinones were obtained. The convenient method of synthesis of 5-benzyl-4-thiazolidinone derivatives which contain functional groups as analogs of known hypoglycemic agents has been proposed.

*В.Г.ВАРЧЕНКО, Перший заступник Головного державного інспектора України з контролю якості лікарських засобів, Т.В.ГЕРАСИМЧУК, канд. фармац. наук,
В.М.ЖЕРНОКЛЬОВ, науковий співробітник, О.В.ТИСЯЧНА, інженер*

Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів МОЗ України

ВИВЧЕННЯ ПРАВИЛЬНОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ НЕСТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ МЕТОДОМ МЕМБРАННОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ПЕРЕДФІЛЬТРІВ*

Одним з критеріїв якості нестерильних лікарських засобів є показник «мікробіологічна чистота».

Надавати значення мікробній контамінації лікарських засобів в усьому світі стали після фактичного доведення можливості інфікування споживачів препаратами, забрудненими патогенними мікроорганізмами. Крім того, було встановлено негативний деструктивний вплив продуктів життєдіяльності бактерій та грибів, які мають високу метаболічну активність, на стабільність та ефективність лікарських препаратів. Таким чином, виникла необхідність введення лімітів вмісту мікроорганізмів в лікарських засобах та методів їх контролю, які б дозволяли достовірно визначати кількісний та якісний склад мікрофлори препаратів у заданих межах досліджень.

Вперше офіційні вимоги щодо контролю мікробіологічної чистоти нестерильних лікарських форм було запроваджено в 1954 р. фармакопеєю Чехословаччини. У 80-х роках минулого століття норми та умови проведення мікробіологічних випробувань було встановлено у фармакопеях східноєвропейський країн (НДР, СРСР та ін.), а в 90-х — в Європейській, Британській, США та ін. Незважаючи на спільність проблеми, вимоги до лікарських засобів та методи їх контролю в різних країнах мають деякі відмінності. На сьогодні, провідними фармакопеями світу, відповідності вимогам яких прагнуть досягти виробники фармацевтичної продукції, визнано Американську та Європейську фармакопеї.

Державна фармакопея України [3], яка є чинною з 1 жовтня 2001 р., в основному містить монографії, що складаються з двох частин — гармонізованої з Європейською фармакопеєю (ЄФ) [9] і національної (яка містить головним чином витяги з ДФ XI [1]). Монографія ДФУ «2.6.12. Визначення мікробіологічної чистоти нестерильних лікарських засобів (визначення загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів)» включає, крім європейських вимог та методів контролю мікробіологічної чистоти лікарських засобів, додаткові та (або) альтернативні умови проведення досліджень, такі як підготовка зразка, дослідження зразка методом посіву на чашки та методом мембральної фільтрації, дослідження на окремі види мікроорганізмів, склад поживних середовищ, які відповідають вимогам раніше діючих ДФ XI і Доповнення № 1 до ДФ XI, затвердженого Фармакопейним комітетом України [4].

Таким чином, перша редакція ДФУ являє собою компроміс між Європейською фармакопеєю і ДФ СРСР XI видання і тому містить низку суперечностей.

Державна фармакопея СРСР XI видання (ДФ XI) [1] пропонувала для визначення мікробіологічної чистоти лікарських засобів, що мають антимікробну дію, яку неможливо усунути розведенням препарату або нейтралізацією інактиваторами, використовувати метод мембральної фільтрації. Якщо приро-

*Стаття публікується в порядку обговорення.

да лікарського засобу (наприклад, компоненти нерозчинні, забивають пори мембрани тощо) не дозволяє використовувати метод мембранної фільтрації, а інші методи усунення антимікробної дії неефективні, ДФ XI рекомендувала взагалі не проводити цей вид досліджень.

Оскільки значна кількість лікарських засобів містить нерозчинні у водних розчинах активні та допоміжні речовини з антимікробною дією, було зроблено спробу вирішити проблему їх контролю за допомогою методу мембранної фільтрації з використанням передфільтрів.

Вперше пропозиція по використанню передфільтрів була офіційно затверджена у 1995 р. Інспекцією Державного контролю лікарських засобів і медичної техніки Міністерства охорони здоров'я і медичної промисловості РФ у «Зміні до статті ДФ СРСР XI, Вип. 2, с. 187» [5].

В 1997 р., у Доповнення № 1 до ДФ XI, а в 2001 р. в національну частину монографії ДФУ 2.6.12 було включено такі рекомендації: «При дослідженні лікарського засобу, нерозчинного у воді, який утворює суспензію (таблетки, порошки тощо), проводять фільтрацію надосадової рідини або використовують попередню фільтрацію крізь передфільтр, розташувавши його у фільтраційній установці перед мембранним фільтром».

Слід зазначити, що у фармакopeях інших країн світу (США, Німеччини, Європейській та ін.), застосування передфільтрів та надосадової рідини для проведення мікробіологічного контролю лікарських засобів методом мембранної фільтрації не передбачається.

Таким чином, відповідно до вимог Доповнення № 1 до ДФ XI близько 30 % АНД на нестерильні лікарські засоби українського виробництва, затвердженої в Україні після 1998 р., пропонує для визначення мікробіологічної чистоти використовувати метод мембранної фільтрації з передфільтром.

Передбачуваний принцип усунення антимікробної дії нерозчинних у воді препаратів модифікованим методом мембранної фільтрації з використанням передфільтрів, описаний в літературі [3–5] досить простий.

Якщо препарат, який має антимікробну дію, не розчиняється у воді (фосфатному буферному розчині), його частки будуть затримані мембранним фільтром з діаметром пор 0,45 мкм і вилучити їх з допомогою промивної рідини (фосфатний буферний розчин або натрію хлориду 0,9 %) неможливо.

Розташований перед мембраною передфільтр, який утримує нерозчинні частки препарату, після закінчення фільтрації суспензії вилучається з фільтраційної установки і, таким чином, усуває джерело антимікробної дії. Дуже дрібні частки або розчинні антимікробні речовини препарату, які потрапили на фільтр, вимиваються промивною рідиною.

Передбачалося, що передфільтр, розташований перед основним мембранним фільтром, затримуватиме нерозчинні компоненти лікарського засобу і пропускатиме мікробні клітини, які будуть затримані основним мембранним фільтром. Після закінчення відмивання фільтр розміщують на/в поживних середовищах і мікроорганізмах, які, отримуючи поживні речовини, розмножуються, утворюючи видимі колонії на щільних та помутніння в рідких середовищах, що дозволяє після закінчення терміну інкубації отримати кількісні та/або якісні показники їх вмісту у препараті.

Як передфільтри [4, 5] рекомендують використовувати фільтри типу AP 15 («Мілліпор»), картони різних марок та інші матеріали, здатні ефективно затримувати тверді частки.

Виникає питання, чому в країнах Європи та у США, де фірма «Мілліпор» близько 50 років виробляє свою продукцію, у т.ч. фільтри AP 15, не використовується такий радикальний спосіб усунення антимікробної дії.

За даними фірми «Мілліпор» [10], передфільтри типу AP (AP 15, AP 20, AP 25, AP 40) є фільтрами із шару борсилікатних волокон, скріплених акрильною смолою. На відміну від інших мембраних фільтрів вони не мають пор з відомим розміром. Передфільтри такого типу повинні затримати як найбільше часток з розмірами, близькими до діаметра пор основного фільтра. AP 15 рекомендується як передфільтр, що захищає мембрани фільтри з розміром пор від 0,2 до 0,6 мкм. Фірма «Мілліпор» пропонує використовувати фільтри AP 15 і AP 20 для проведення стерилізуючої фільтрації, розташовуючи їх перед мембраним фільтром з розміром пор 0,22 мкм. Тому можна припустити, що в разі коли мембрани фільтри з діаметром пор 0,45 мкм, які використовуються в мікробіологічних дослідженнях, затримують на своїй поверхні мікроорганізми, то передфільтри, призначенні для запобігання проникненню часток розміром від 0,2 до 0,6 мкм, також перешкоджатимуть проникненню через них мікробних клітин. Наведені в табл. 1 за даними літератури [6–8] розміри клітин мікроорганізмів, штами яких відповідно до вимог ДФУ використовуються для валідації методів мікробіологічного контролю, свідчать на користь зробленого припущення. При цьому слід також ураховувати явище поліморфізму, властиве практично всім мікроорганізмам, внаслідок якого клітини бактерій (грибів) можуть змінюватися (збільшуватися або зменшуватися) в розмірах, а також можливість їхнього розташування у вигляді пар, коротких і довгих ланцюжків, скупчень і окремих клітин.

Таблиця 1

Розміри клітин мікроорганізмів, які використовуються в контролі лікарських засобів згідно з ДФУ

| Назва тест-мікроорганізмів | Розмір вегетативних клітин, мкм | Розмір спор, мкм |
|--|---------------------------------------|------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> (d, мкм) | 0,5–1,5 | |
| <i>Escherichia coli</i> | 1,1–1,5 • 2,0–6,0 | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 0,5–1,0 • 1,5–5,0 | |
| <i>Bacillus subtilis</i> (cereus) | 0,7–0,8 • 2,0–3,0 (1,0–1,2 • 3,0–5,0) | 0,8–1,0 • 1,5 |
| <i>Candida albicans</i> * | 4–9 | 16–22 |
| <i>Salmonella typhimurium</i> | 0,7–1,5 • 2,0–5,0 | |
| <i>Aspergillus niger</i> (конідії) | — | 2,5–10 |
| <i>Clostridium sporogenes</i> (prenfringens) | 3,0–6,0 • 0,5 (0,6–1,0 • 1–1,5) | |

*Хламідіоспори.

З даних, наведених у табл. 1 видно, що розміри клітин усіх мікроорганізмів перевищують максимальний розмір часток — 0,6 мкм, які затримуються передфільтром.

Виходячи з теоретичних даних про властивості передфільтрів типу AP 15 та розміри мікробних клітин, можна взяти під сумнів, що передбачений ДФУ, а раніше затверджений [4, 5] модифікований метод мембральної фільтрації з використанням передфільтрів був попередньо валідований і дозволяє отримати достовірні результати.

Згідно з ДФУ та даними 32 Звіту експертного комітету ВООЗ з сертифікації фармацевтичних препаратів [11] експериментальні докази придатності аналітичної методики для вирішення поставлених завдань одержують при її валідації. При цьому оцінюють такі характеристики методики, як правильність, лінійність, специфічність тощо. Основною характеристикою для кількісних методів аналізу вважається правильність, тобто ступінь відповідності між відомим дійсним значенням або довідковою величиною і значенням, знайденим при використанні даного методу.

У зв'язку з цим ми поставили собі за мету провести оцінку правильності визначення мікробіологічної чистоти методом мембральної фільтрації з використанням передфільтрів.

Експериментальна частина

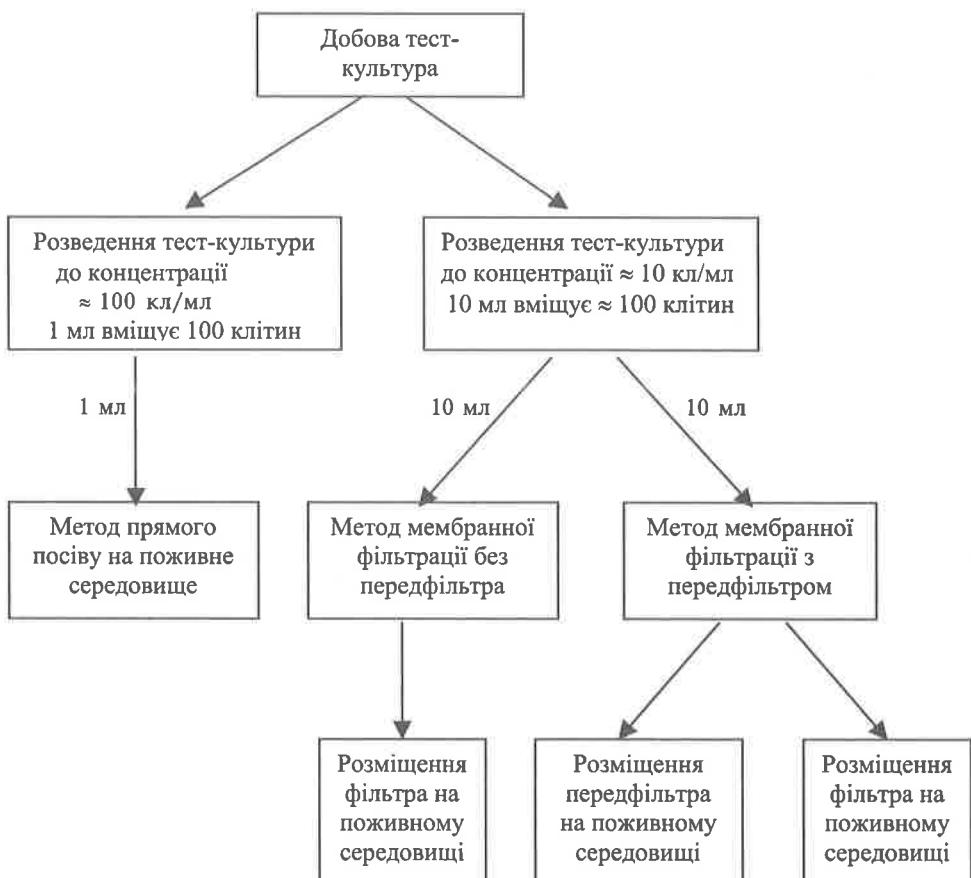
Дослідження проводили на установці для мембранної фільтрації виробництва фірми «Мілліпор», що складається з вакуумного насоса, колби-приймача, гребінки і фільтроутримувача.

Як основні фільтри використовували целюлозно-нітратні мембрани фільтри MF діаметром 47 мм, розмір пор 0,45 мкм (кат. № HAWG 047 00), а як передфільтри — скляні волокнисті фільтри AP15 (кат. № A15 047 00) виробництва фірми «Мілліпор».

У роботі використовували п'ять музейних тест-штамів мікроорганізмів: *Bacillus cereus* ATCC 10702, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, отриманих з ДІСК ім. Л.А. Тарасевича. Кожен вид мікроорганізму вносили окремо на/в живильні середовища (№ 1 і № 2 відповідно до вимог ДФ XI) у рівних кількостях.Період і температура інкубації для бактерій та грибів становили відповідно 24—48 год при температурі 32—35 °C і 48—72 год при температурі 23—25 °C.

Вивчення правильності контролю мікробіологічної чистоти лікарських засобів методом мембранної фільтрації з застосуванням передфільтрів проводили порівняно з методом мембранної фільтрації без передфільтрів та методом прямого посіву згідно з процедурою, схему якої наведено нижче.

Схема експерименту вивчення правильності методу визначення мікробіологічної чистоти методом мембранної фільтрації з використанням передфільтрів



При підрахунку результатів виходили з того, що метод правильний, якщо, отримані за ним дані, відрізнялися від дійсного значення не більше ніж на 15 % [2].

Результати та їх обговорення

Результати досліджень, проведених за вищеною схемою, представлено в табл. 2.

Таблиця 2

Результати вивчення правильності методу мембральної фільтрації з використанням передфільтрів порівняно з методами мембральної фільтрації без передфільтрів та прямого посіву

| Назви тест-культур, використаних в експерименті | Кількість колоній мікроорганізмів, які виростили на поживному середовищі, КУО | | | | |
|---|---|------------------------------|-------------------------------|-----------------|------------|
| | метод прямого посіву | метод мембральної фільтрації | | | |
| | | без передфільтрів | з використанням передфільтрів | на передфільтрі | на фільтрі |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Bacillus subtilis ATCC 6633 | 85 | 96 | ≈100 | 0 | |
| Candida albicans ATCC 885-653 | 92 | 68 | 73 | 0 | |
| Escherichia coli ATCC 25922 | 66 | 62 | ≈100 | 0 | |
| Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 | 35 | 46 | ≈50 | 3 | |
| Staphylococcus aureus ATCC 6538-P | 120 | 150 | ≈200 | 0 | |

Порівнюючи дані, отримані за трьома методами, рекомендованими ДФУ для визначення мікробіологічної чистоти лікарських засобів, можна зробити такі висновки:

— методи прямого посіву і мембральної фільтрації без передфільтрів показали близькі правильні результати (відхилення від середнього арифметичного значення не перевищувало 15 %);

— метод мембральної фільтрації з використанням передфільтрів не показав правильних результатів (відхилення від середнього арифметичного значення становило 92,5 та 100 %).

Таким чином, передфільтри АР 15 практично цілком затримували мікробні клітини, що при використанні зазначеного методу може призводити до одержання помилково-позитивних результатів.

Аналогічний експеримент було проведено (але без застосування методу прямого посіву) для вивчення залежності результату від кількості мікроорганізмів у зразку, яка дорівнює або перевищує норму (наприклад, не більше 1000 КУО бактерій і 100 КУО грибів). Приготовлені модельні розчини містили близько 1000, 10 000 і 100 000 мікроорганізмів у 10 мл фосфатного буферного розчину, що відповідало б їх вмісту у грамі препарату при фільтрації 10 мл його розведення у співвідношенні 1:10. Контролем кількості мікроорганізмів у десятикратних послідовних розведеннях була концентрація приблизно 100 клітин/мл, яку визначали методом прямого посіву. Результати досліджень наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Результати дослідження модельних тестових зразків методом мембральної фільтрації з використанням передфільтрів

| Назви тест-культур, використаних в експерименті | Кількість колоній мікроорганізмів, які виростили на фільтрі, визначена методом мембральної фільтрації | | | | | |
|---|---|------------|-------------|-------------------------------|------------|-------------|
| | без передфільтрів | | | з використанням передфільтрів | | |
| | 1000 куо | 10 000 куо | 100 000 куо | 1000 куо | 10 000 куо | 10 0000 куо |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Bacillus subtilis ATCC 6633 | CP 850 | CP 8500 | CP 85000 | 0 | 0 | 0 |
| Candida albicans ATCC 885-653 | CP 920 | CP 9200 | CP 92000 | 0 | 0 | 0 |
| Escherichia coli ATCC 25922 | CP 660 | CP 6600 | CP 66000 | 4 | 0 | 5 |
| Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 | CP350 | CP3500 | CP 35000 | 6 | 2 | 5 |
| Staphylococcus aureus ATCC 6538-P | CP 1200 | CP 12000 | CP 120000 | 2 | 0 | 0 |

Примітка. СР — суцільній ріст, кількість клітин кожного виду, яку визначали в розведенні 100 кл/мл та перераховували на коефіцієнт десятикратного зростання навантаження шляхом помноження отриманої кількості мікроорганізмів на чашці відповідно на 10 (стовпчик 2), 100 (стовпчик 3) і 1000 (стовпчик 4).

Як видно з даних, наведених у табл. 3, при перевищенні норми вмісту бактерій у 100 разів і грибів у 1000 разів (стовпчик 4) кількість мікроорганізмів, що виявляється після попередньої фільтрації через передфільтри, знаходитьться в межах норми (стовпчик 7). Таким чином, при можливому перевищенні гранично припустимого значення вмісту мікроорганізмів в 1 г лікарського засобу в 100 (1000) разів цей метод не дозволяє отримати правильних результатів.

Для підтвердження зробленого висновку, заключний експеримент було проведено з використанням нерозчинних у воді таблеток «Аміналон», виробництва Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу (с. 801200), забракованих через невідповідність кількісного вмісту бактерій при припустимій нормі не більше 1000 КУО в 1 г препарату. Для одержання підлягаючих обліку результатів дослідження препарату проводили в розведенні 1:100 і 1:1000 методом прямого посіву, методом мембральної фільтрації без передфільтрів та методом мембральної фільтрації з передфільтрами. Отримані результати наведено в табл. 4.

Таблиця 4

Результати порівняльного дослідження мікробіологічної чистоти таблеток «Аміналон» виробництва Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу, с. 801200

| Розведення препарату | Середня арифметична кількість колоній мікроорганізмів, які виросли на поживному середовищі | | | |
|----------------------|--|---------------------|---|---|
| | метод прямого посіву на двох чашках, 1 мл | | метод мембральної фільтрації на двох фільтрах | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1:100 | 35 (3500)* | Близько 300 (3000)* | 0 (менше 10)* | |
| 1:1000 | 2,5 (2500)* | 32 (3200)* | 0 (менше 100)* | |

*Кількість бактерій у перерахунку на грам препарату з урахуванням коефіцієнтів розведення відповідно до правил інтерпретації результатів ДФУ.

З даних, наведених у табл. 4, видно, що при перевищенні норми вмісту загального числа бактерій приблизно втричі (стовпчики 2 і 3) метод мембральної фільтрації з використанням передфільтрів давав помилково-позитивні результати (стовпчик 4), які в сотні або в десятки разів занижували дійсну кількість бактерій, яка знаходилася в 1 г препарату.

Таким чином, ґрунтуючись на отриманих експериментальних даних, можна зробити висновок, що визначення мікробіологічної чистоти методом мембральної фільтрації з використанням передфільтрів АР 15 фірми «Мілліпор» не дозволяє одержувати правильних результатів.

Непрямим підтвердженням цих висновків можуть бути дані, одержані у Центральній лабораторії з аналізу якості лікарських засобів МОЗ України (табл. 5).

Таблиця 5

Результати аналізу вітчизняних лікарських засобів за показником «мікробіологічна чистота», проведеного Центральною лабораторією з аналізу якості лікарських засобів МОЗ України за період від 07.04.1998 до 31.12.2001 р.

| Провалізовано | Визнано субстандартними | % субстандартних |
|---|-------------------------|------------------|
| Кількість найменувань ЛЗ 208 у т.ч. | 18 | 8,6 |
| методом мембральної фільтрації з передфільтрами-56 | 0 | 0 |
| іншими методами-152 | 18 | 11,8 |
| Кількість серій ЛЗ-681 у т.ч. | 30 | 4,4 |
| методом мембральної фільтрації з передфільтрами-185 | 0 | 0 |
| іншими методами-496 | 30 | 6,0 |

З даних, поданих у табл. 5, видно, що за період від 7 квітня 1998 р. до 31 грудня 2001 р. в усіх зразках лікарських засобів, що пройшли державний

контроль за показником «мікробіологічна чистота» методом мембральної фільтрації з використанням передфільтрів, мікроорганізмів або не було виявлено, або їхня кількість не перевищувала 2–5 КУО в 1 г (мл) препарату. У той же час результати визначення мікробіологічної чистоти іншими методами показали, що 6,0 % серій лікарських засобів, перевірених у Центральній лабораторії за цим показником, не відповідали вимогам АНД.

Отже, можна зазначити, що використання запропанованого у Доповінні № 1 до ДФ XI методу з попередньою фільтрацією через передфільтри АР 15 в разі дослідження неякісного лікарського засобу призводить до одержання помилково-позитивних результатів.

На нашу думку, для отримання правильних достовірних результатів визначення мікробіологічної чистоти методом мембральної фільтрації з використанням передфільтрів необхідно виключити застосування фільтрів АР 15 фірми «Мілліпор» і провести відповідні валідаційні процедури підтвердження придатності інших матеріалів, що використовуються як передфільтри. Очевидно, що АНД на лікарські засоби українських виробників, в яких передбачено визначення мікробіологічної чистоти методом мембральної фільтрації з передфільтрами, також потребує перегляду.

При оцінці правильності другого методу контролю мікробіологічної чистоти нерозчинних у воді препаратів (з використанням надосадової рідини) також було отримано негативні результати. Визначення мікробіологічної чистоти методом прямого посіву однорідної суспензії нерозчинного у воді препарату показали наявність певної кількості мікроорганізмів у зразку, а метод мембральної фільтрації надосадової рідини, відібраної після повного осадження суспензії, не дозволяв достовірно виявити наявність мікроорганізмів. Однак, оскільки даний метод не знайшов широкого застосування у практиці мікробіологічних досліджень лікарських засобів, ми не проводили більш детальних досліджень у цьому напрямку.

Висновки

1. На підставі отриманих експериментальних даних з використанням альтернативних методів зроблено висновок, що визначення мікробіологічної чистоти методом мембральної фільтрації з використанням передфільтрів АР 15 фірми «Мілліпор» не дозволяє одержувати правильних результатів.

2. Вважаємо, що для отримання правильних достовірних результатів визначення мікробіологічної чистоти методом мембральної фільтрації з використанням передфільтрів необхідно виключити застосування фільтрів АР 15 фірми «Мілліпор» і провести відповідні валідаційні процедури підтвердження придатності інших матеріалів, які використовуються як передфільтри.

3. Після проведення валідації слід переглянути АНД на лікарські засоби українських виробників, в яких передбачено визначення мікробіологічної чистоти методом мембральної фільтрації з передфільтрами.

1. Государственная фармакопея СССР. — XI изд. — Вып. 2. — М., 1989. — 398 с.
2. ГОСТ 27384-87, 12 с.
3. Державна фармакопея України. — 1-е вид.— Х., 2001. — 556 с.
4. Дополнения № 1 к общей статье Государственной фармакопеи СССР XI издания «Испытания на микробиологическую чистоту». Требования, предъявляемые к микробиологической чистоте субстанций, вспомогательных веществ и готовых лекарственных средств / Утверждено Председателем Фармакопейного комитета Минздрава Украины 25 декабря 1997 г. — 17 с.
5. Изменение к статье Государственной фармакопеи СССР XI издания «Методы микробиологического контроля лекарственных средств» (ГФ XI, Вып. 2, с. 187). Раздел: «Требования, предъявляемые к микробиологической чистоте готовых лекарственных средств, основного сырья (субстанций) и вспомогательных материалов» / Утверждено Начальником Инспекции Государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Минздравмедпрома Российской Федерации 28 декабря 1995 г. — 17 с.

6. Курасова В.В., Костин В.В., Малиновская Л.С. Методы исследования в ветеринарной микробиологии. — М.: Колос, 1971. — 311 с.
7. Медицинская микробиология / Под ред. акад. РАМН В.И.Покровского, проф. О.К.Поздеева. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — 1183 с.
8. Хоулт. Дж. Краткий определитель бактерий Берги. — М.: Мир, 1980. — 495 с.
9. European Pharmacopoeia 3rd Edition. Supplement 2000.
10. Millipore Laboratory Catalogue. — 1995. — 216 р.
11. Validation of analytical procedures used in the examination of pharmaceutical materials / Thirty-second Report of WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. WHO Technical Report Series No 823, Annex 5. — Geneva, 1992. — Р. 117—121.

Надійшла до редакції 18.03.2002.

В.Г.Варченко, Т.В.Герасимчук, В.Н.Жерноклев, О.В.Тисячна

ІЗУЧЕННЯ ПРАВИЛЬНОСТИ МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ МІКРОБІОЛОГІЧЕСКОЇ ЧИСТОТЫ НЕСТЕРИЛЬНИХ ЛЕКАРСТВЕННИХ СРЕДСТВ МЕТОДОМ МЕМБРАННОЇ ФІЛЬТРАЦІІ С ИСПОЛЬЗОВАНІЕМ ПРЕДФІЛЬТРОВ

На основе полученных экспериментальных данных с использованием альтернативных методов сделан вывод, что определение микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств методом мембранный фильтрации с использованием предфильтров АР 15 фирмы «Миллипор» (предусмотренным Изменением 1995 г. к ГФ XI) не позволяет получать правильных результатов. Практически все микроорганизмы, присутствующие в образце, удерживались предфильтрами, вследствие чего при исследовании основных фильтров получали ложно-положительные результаты.

V.G.Varchenko, T.V.Gerasimchuk, V.M.Zhernokliv, O.V.Tisjachna

THE STUDY OF ACCURACY OF MICROBAL CONTAMINATION TEST FOR NON-STERILE MEDICINES BY MEMBRANE FILTRATION METHOD WITH PRE-FILTERS

SUMMARY

After investigation of microbial contamination test for non-sterile medicines by membrane filtration method with pre-filters AP15 «Millipore» (described in Addition 1995 for USSR State Pharmacopoeia) and comparing with results of alternative methods it's concluded that this method don't gives accuracy results. Practically all microorganisms of samples were retained by prefilters, therefore the examination of membrane filters results to mistake-positive data.



УДК 615.07:541.63

О.П.БАУЛА, канд. хім. наук, доц., Н.М. ДРОБАХА, хімік

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика

АНАЛІЗ ЕНАНТИОМЕРНОГО СКЛАДУ СУБСТАНЦІЇ ВАЛІДОЛУ МЕТОДОМ ХІРАЛЬНОЇ ГАЗОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Понад сто років валідол є одним з найпопулярніших безрецептурних препаратів, що застосовується як спазмолітичний засіб при стенокардії, неврозах та як протилювотний засіб при морській та повітряній хворобах [2]. Субстанція валідолу являє собою 25 % розчин ментолу в ментиловому ефірі ізовалеріанової кислоти, який вперше було отримано з природної сировини на основі ізо-валеріанової кислоти, виділеної з кореня валеріани, та ментолу з листя м'ятали перцевої. Це свідчить про те, що фармакологічні властивості валідолу були встановлені для певного енантиомерного складу, який визначав оптично активний природний ізомер (1R),(2S),(5R)-(-)-ментолу. Сучасні видання фармако-

терапевтичних довідників також роблять посилення тільки на природне походження лікарських засобів з ментолу [1, 4]. Однак промислове виробництво валідолу базується на хімічних технологіях з використанням синтетичної сировини, що має багатокомпонентний ізомерний склад, фармакологічні властивості якого до останнього часу залишаються не визначеними. Російські виробники пропонують субстанцію валідолу на основі хімічно отриманого рацемічного ментолу, що матиме у своєму складі відповідно два енантіомери ментолу та два ізомерних антиподи ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти. Традиційно на українських фармацевтичних підприємствах виробництво субстанції валідол здійснювалося за технологією синтезу, що передбачає використання природного ізомеру (1R),(2S),(5R)-(-)-ментолу з 99 % оптичною чистотою. Свідчення того, що лівообертаючий та рацемічний ментол є різними фармакопейними речовинами, представлені в Європейській та Британській фармакопеях, в яких вміщено окремі монографії на ці речовини [6, 7]. Отже, і готові лікарські засоби, що містять субстанцію відповідного енантіомерного складу, будуть відрізнятися за показниками ефективності, безпеки та якості [8]. Тому виробники лікарських препаратів на основі валідолу при реєстрації їх в Україні повинні визначитися щодо використання діючої речовини у вигляді індивідуальних енантіомерів або рацемату, підтвердити це енантіоспецифічними методами аналізу і представити результати у відповідних розділах реєстраційної документації [9]. Використання діючої речовини з іншим енантіомерним складом потребує нової реєстрації лікарського засобу [3]. У зв'язку з цим встановлення енантіомерного складу валідолу є актуальною проблемою при розробці, виробництві та контролі готових лікарських засобів на його основі.

Метою даної роботи стала розробка методу аналізу енантіомерного складу валідолу за допомогою хіральної газової хроматографії (ХГХ). ХГХ є най-ефективнішим методом для енантіоселективних досліджень летких лікарських речовин [5]. Хіральна дискримінація при енантіомерному аналізі валідолу у цьому разі створювалась хіральною нерухомою фазою на основі перметильованого β -циклодекстрину (β -ЦД). Даний дискримінант є циклічним олігосахаридом, що містить сім молекул глюкози, з'єднаних між собою 1-4 α -глікозидними зв'язками. Молекула β -ЦД має конформацію у вигляді усіченого конуса з гідрофобною внутрішньою порожниною з діаметром для перметильованого похідного 95x110 нм, що забезпечує з відповідними за розмірами сполуками утворення комплексів включення (КВ) за типом «хазяїн—гість». Енантіоселективність КВ пов'язана з хіральною структурою порожнини β -ЦД, що обумовлено наявністю в молекулі гідроксильних груп в положеннях 2 і 3 глікозидних фрагментів. Відмінності у взаємодії дзеркально розташованих замісників при асиметричному центрі двох антиподів при входженні в хіральну порожнину β -ЦД приводять до утворення різних за стабільністю діастереомерних КВ, що, у свою чергу, впливає на величини хроматографічного фактора утримання енантіомерів. Нерухомі фази на основі похідних β -ЦД широко використовуються для встановлення енантіомерного складу хіральних лікарських речовин [11].

Експериментальна частина

Прилади та матеріали. Хіральні хроматографічні дослідження проводили на газовому хроматографі HP 6890 Series GC System з комп’ютерною програмою збирання та обробки даних HP ChemStation Rev.Up.A.04.01 to A.04.02 (фірма Hewlett Packard, USA), з детектором іонізації у полум’ї, з використанням кварцевої капілярної колонки 30 м x 0,250 мм, покритої шаром завтовшки 0,25 мкм хіральною нерухомою фазою HP-Chiral (фірма Agilent Technologies, USA), що містила 20 % перметильованого β -ЦД.

Зразок (1R),(2S),(5R)-(-)-ментолу в (1R),(2S),(5R)-(-)-ментиловому ефірі ізовалеріанової кислоти, що за показниками якості відповідав СТП 64-00481198-77-98, використовували як робочий стандартний зразок.

Розробку та апробацію хроматографічного методу аналізу енантіомерного складу проводили на субстанціях валідолу виробництва Заводу хімічних реактивів НТК «Інститут монокристалів» (Україна) (зразок I), ВАТ «Фармак» (Україна) (зразок II), ВАТ «Аромасинтез» (Росія) (зразок III).

Приготування розчину порівняння. Точну наважку робочого стандартного зразка (1R),(2S),(5R)-(-)-ментолу в (1R),(2S),(5R)-(-)-ментиловому ефірі ізовалеріанової кислоти близько 0,10 г вміщували в мірну колбу об'ємом 20,0 мл і розчиняли в 10 мл гексану. Розчин переміщували і доводили до мітки гексаном. 0,1 мл отриманого розчину переносили в мірну колбу об'ємом 10,0 мл і доводили до мітки гексаном.

Приготування випробовуваних розчинів. Точну наважку аналізованого зразка I валідолу (близько 0,10 г) вміщували в мірну колбу об'ємом 20,0 мл і розчиняли в 10 мл гексану. Розчин переміщували і доводили до мітки гексаном. 0,1 мл отриманого розчину переносили в мірну колбу об'ємом 10,0 мл і доводили до мітки гексаном (розчин I).

Розчини аналізованих зразків II і III готовили аналогічним чином і отримували відповідно випробовувані розчини II і III.

Приготування модельних розчинів. 0,1 мл розчину I або 0,1 мл розчину II, або 0,1 мл розчину III і 0,05 мл розчину порівняння переносили в мірні колби об'ємом 10 мл і доводили до мітки гексаном, відповідно одержуючи розчини IV, V, VI.

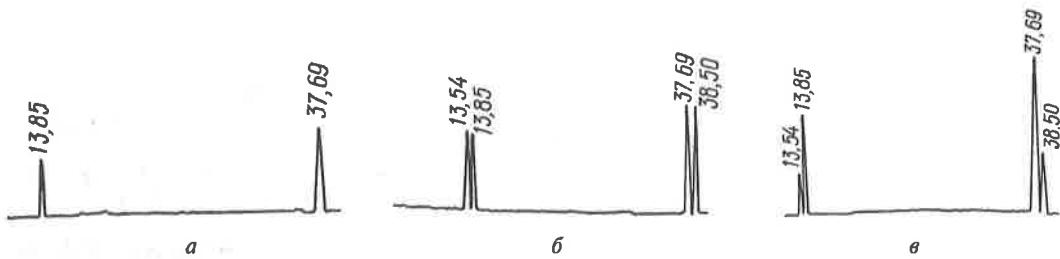
Умови проведення ХГХ аналізу. По 1 мкл зразків проб вводили у хроматограф при температурі випаровувача 220 °C, температурі колонки 120 °C. Газом-носієм був гелій, швидкість якого під час хроматографування становила 1,6 мл/хв. Температура полуменево-іонізаційного детектора була 250 °C, з піддуванням газом-носієм 35 мл/хв, зі швидкістю потоку повітря 350 мл/хв та водню — 35 мл/хв.

Вимоги до тесту на придатність хроматографічної системи: кількість теоретичних тарілок, розрахована за піком ментолу, — не менше 70 000; коефіцієнт розподілу енантіомерів ментолу — не менше 1,08; коефіцієнт симетрії піків енантіомерів ментолу і ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти — не більше 0,95.

Результати та їх обговорення

При хроматографуванні розчину порівняння у вищезазначених умовах час утримання піка (1R),(2S),(5R)-ментолу становив 13,85 хв, піка (1R),(2S),(5R)-ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти — 37,69 хв (рис., а). Ідентичні хроматограми було отримано при хроматографуванні випробовуваних розчинів I і II. На хроматограмах модельних розчинів IV і V спостерігали лише збільшення площин відповідних піків. Таким чином, за результатами хроматографічних досліджень було встановлено, що зразки I і II субстанції валідолу мають у своєму складі енантіомери з конфігурацією асиметричних центрів (1R),(2S),(5R)-ментолу та (1R),(2S),(5R)-ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти відповідно.

У результаті хроматографування у вищезазначених умовах випробовуваного розчину III було отримано хроматограму, що мала чотири піки. Однакової за інтенсивністю піки з часом утримання 13,54 та 13,85 хв відповідали двом енантіомерам ментолу, а піки також однакової інтенсивності з часом утримання 37,69 та 38,50 хв відносилися до ізомерних антиподів ментилового ефіру ізо-



Хроматограми розчину порівняння випробовуваних розчинів та модельних розчинів валідолу:
а — розчин порівняння, випробовувані розчини I і II, модельні розчини IV і V; б — випробовуваний розчин III; в — модельний розчин VI

валеріанової кислоти (рис., б). Ідентифікацію енантіомерів валідолу зразка III проводили на основі хроматографування модельного розчину VI. На хроматограмі спостерігали збільшення площі піків із збільшенням часу утримання (13,85 та 37,69 хв), що дозволило ідентифікувати їх як (1R),(2S),(5R)-енантіомери відповідно ментолу та ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти (рис., в). Було встановлено, що (1S),(2R),(5S)-ментол має менший час утримання (13,54 хв) на колонці з перметильованою β -ЦД хіральною нерухомою фазою (HP-Chiral β) порівняно з часом утримання свого антиподу (1R),(2S),(5R)-(-)-ментолу, в той час як енантіомери ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти змінили порядок утримання на протилежний. Так, час утримання (1R),(2S),(5R)-(-)-ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти становив 37,69 хв, а його (1S),(2R),(5S)-(+)-ізомеру — 38,50 хв.

Отримані експериментальні дані підтвердили, що хіральна нерухома фаза з перметильованим β -ЦД (HP-Chiral β) є універсальним дескримінатором для ізомерних антиподів валідолу. Діастереомерні KB з β -ЦД були утворені як енантіомерами ментолу, так і антиподами ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти. Порядок утримання оптичних ізомерів валідолу на хіральній нерухомій фазі пояснюється розходженнями в константах діастереомерного комплексоутворення, які, як правило, значною мірою залежать від гідрофобності та стеричних факторів будови «гостя» [7]. Також експериментально було доведено, що на енантіоселективність значно впливає швидкість рухомої фази газу-носія та температура колонки. Збільшення швидкості газу-носія і підвищення температури колонки мало негативний вплив на енантіоселективність.

Таким чином, у результаті хроматографічних досліджень було встановлено, що зразок III відноситься до рацемічної субстанції валідолу.

Висновки

1. Розроблено метод аналізу енантіомерного складу субстанції валідолу на основі хіральної газової хроматографії з використанням нерухомої фази (HP-Chiral β), що містила перметильований β -ЦД.

2. За допомогою розробленого методу встановлено, що зразки I і II субстанції валідолу мають у своєму складі енантіомери з конфігурацією асиметричних центрів (1R),(2S),(5R)-ментолу та (1R),(2S),(5R)-ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти відповідно. Зразок III відноситься до рацемічної субстанції валідолу.

1. Глезер М.Г., Глезер Г.А. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. — М.: Авиценна, ЮНИТИ, 1996. — С. 123—124.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО Изд-во «Новая Волна», 2000. — Т. 1. — С. 315.
3. Надлежащая производственная практика лекарственных средств/ Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского и др. — К.: МОРИОН, 1999. — С. 441.
4. РЛС-Энциклопедия лекарств. — 7-е изд., перераб. и доп. / Гл. ред. Ю.Ф.Крылов. — М.: РЛС-2000, 2000. — С. 549.

5. Bojarski J. // Chem. Anal. — 1997. — Vol. 42, № 2. — P. 139—185.
6. British Pharmacopoeia. — London: HMSO, 1998. — P. 712, 1065.
7. European Pharmacopoeia 1997. — 3-rd ed. — Strasbourg, 1996. — P. 1091, 1157.
8. Francotte E. R. // Chim. Nouv. — 2000. — Vol. 18, № 70. — P. 3121—3128.
9. Guideline Title Investigation of Chiral Active Substances Legislative basis Directive 75/318/EEC as amended. — 1994.
10. Jiang Yan-Jie, Zhou Liang-Mo, Wang-Hai // Acta Chim. Sin. — 2000. — Vol. 58, № 2. — P. 240—242.
11. Schleuder M., Durrbeck A., Jira Th. // Pharmazie. — 1998. — Bd. 53, № 6. — S. 381—386.

Надійшла до редакції 11.03.2002.

O.P.Баула, Н.Н.Дробаха

АНАЛИЗ ЭНАНТИОМЕРНОГО СОСТАВА СУБСТАНЦИИ ВАЛИДОЛА МЕТОДОМ ХИРАЛЬНОЙ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Разработан метод анализа энантиомерного состава субстанции валидола на основе хиальной газовой хроматографии с использованием неподвижной фазы (HP-Chiral β), которая содержит перметилированный β -циклоцексрин. При помощи разработанного метода установлен энантиомерный состав субстанции валидола разных производителей.

O.P.Baula, N.M.Drobaha

ANALYSIS OF ENANTIOMERS OF VALIDOL BY CHIRAL GAS CHROMATOGRAPHY

SUMMARY

The method of the analysis enantiomers composition of structure of substations validol on a basis chiral gas chromatography with use stationary phase (HP-Chiral β), which contains permethylated β -cyclodextrin is developed. By the developed method is established enantiomers compositions of substations validol from the different manufacturers.



УДК 616. +547.5

*А.ЕЛЬ ІДRICCI, аспірант, О.В.КОРОБОВА, аспірант,
Р.Я.МУСЯНОВИЧ, канд. хім. наук, В.М.КОРОБОВ, канд. біол. наук, доц.,
В.П.НОВІКОВ, д-р хім. наук, проф.*

*Національний університет «Львівська політехніка»,
Львівський національний університет ім. Івана Франка*

ВПЛИВ АРГІНІНОПОХІДНОГО НАФТОХІНОНУ НА NO-СИНТАЗНУ СИСТЕМУ ЗА УМОВ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ

На теперішній час існує значна кількість даних, які свідчать про винятково важливу роль оксиду азоту (NO) у регуляції основних життєво важливих процесів. Синтезований NO-сінтазами (NOS) радикал регулює функціонування системи транспорту газів [1], імунної реактивності у відповідь на інфікуючі агенти, бере участь у передачі сигналів у мозку, регулює функціонування серцево-судинної, травної та сечостатевої систем.

Важливо, що NO проявляє як аутокринну, так і паракринну дію; синтезований у будь-яких клітинах, він може впливати на метаболічні процеси і у цих самих клітинах, і у клітинах, розташованих поряд. З усіх відомих на сьогодні реакцій NO *in vivo*, що визначають біологічні феномени, найбільш вивченими є взаємодія з гемовим і негемовим зализом, реакції з HS- і H₂N-групами, участь у вільнорадикальних процесах. Найбільш відомою і вивченою реакцією NO є

активація гуанілатциклази, яка спричиняє релаксацію гладеньких м'язів кро-
воносних судин, агрегацію тромбоцитів, нейротрансмісію [2].

NO відіграє важливу роль у формуванні природної резистентності організ-
му, стійкості до різноманітних супресорних факторів, у т.ч. до критичних гі-
поксичних станів, які супроводжують майже всі патологічні процеси [3].

За нормальних умов концентрація NO в організмі низька. Патологічні
стани, що супроводжуються запальними процесами, і гіпоксичний стрес інду-
кують збільшення NO [4].Хоча позитивна дія NO як азотогенного фактора при
цьому не викликає сумніву, все більш очевидним стає той факт, що надмірне
утворення цього радикала в організмі спричиняє низку метаболічних порушень.
Це зумовлено ушкодженням функціонально важливих структурних компоне-
нтів клітин реактивними окислами азоту (NO^- , NO_2^- , N_2O_3 , ONOO^-), що утво-
рюються з NO.

Стає все більш очевидною необхідність пошуку природних і синтезованих
штучно регуляторів процесів генерації та шляхів перетворення NO для корек-
ції метаболічних порушень, пов'язаних з біологічним проявом цього вільного
радикала за умов патології. Отже, регулювання активності NOS є важливим
прикладним завданням. У цьому відношенні ефективними можуть бути похід-
ні L-аргініну, оскільки дана амінокислота є переважаючим субстратом NOS з
імінного азоту гуанідинової групи, фермент якої каталізує утворення оксиду
азоту [5]. Як модифікатор цього природного субстрату NOS було використано
2,3-дихлор-1,4-нафтохіон (1), властивості і реакційна здатність якого детально
досліджена [6].

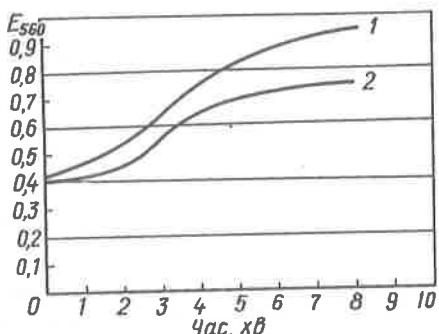
Нами показано, що вміст одного з кінцевих метаболітів оксиду азоту —
 NO_2^- у плазмі периферичної крові щурів після чотиригодинного перебування у
барокамері, де створювався pO_2 35 мм рт.ст., зростав від $12,30 \pm 0,79$ у інтакт-
них тварин до $16,14 \pm 0,71$ нмоль/мл у тварин з гіпоксією без аргінінопохідно-
го нафтохіону (АПНХ) (3).

Достовірне збільшення концентрації NO_2^- спостерігається за умов внутріш-
ньоочеревинного введення піддослідним тваринам АПНХ (3) за 30 хв перед
створенням гіпоксичного стресу. Кількість нітриту у плазмі крові після пере-
бування тварин при критичній нестачі O_2 у повітрі, що вдихається, зростає від
 $16,14 \pm 0,71$ нмоль/мл у тварин, що не отримували АПНХ (3) і перебували у ба-
рокамері за ідентичних умов гіпоксичного стресу, до $35,74 \pm 1,99$ нмоль/мл при
введенні препарату. Вміст нітроксил-іона при введенні піддослідним тваринам
аргінінопохідного (3) за умов гіпоксичного стресу зростав удвічі. Вміст NO_2^-
корелював при цьому з активністю NO-сінтази у гомогенатах тканин мозку
тварин, що піддавалися дії гіпоксичного фактора. Так, якщо після дії гіпоксії
без введення аргінінопохідного (3) активність NOS становила 0,854, то при
введенні препарату вона збільшувалася до 0,972 нмоль \times хв/мг білка. Отримані
результати підтверджують дані Малишева і Манухіної [3], які показали, що при
перебуванні щурів у барокамері з парціальним тиском кисню, який відповідає
висоті 10 000 м над рівнем моря, кількість оксиду азоту у тканині мозку тва-
рин збільшилась на 50 %.

Можна зробити припущення, що введення гідрофобної групи нафтохіно-
ну в молекулу L-аргініну так змінює конформацію субстрату NOS (або її вод-
не оточення), що він стає більш доступним активному центру ферменту.

Не виключено також, що аргінінопохідне (3) запобігає аутоінгібуванню
NOS. Відповідно до сучасної моделі каталізу процесу синтезу NO з аргініну в
активному центрі ферменту продукт реакції знаходиться в стійкому комплексі
з залізопротопорфіриновим макроциклом. За даними Абу-Соуда і співавторів
[7] велика порція утвореного оксиду азоту залишається міцно зв'язаною з ге-
мом NOS і вивільнюється лише після реакції з O_2 .

Про те, що гідрофобна група нафтохіону у складі аргінінопохідного (3) може сприяти вивільненню NO з активного центру, свідчить той факт, що аргінінопохідне (3) прискорювало процес деоксигенації оксигемоглобіну HbO_2 (гемоглобіну з киснем) (рис.).



Кінетика деоксигенації гемоглобіну шурів:
1 – з АПНХ, 2 – без нього

Відомо, що простетичні групи Hb і NOS є ідентичними, обидва білка містять протопорфіриновий макроцикл, занурений у гідрофобну кишеньку білкової матриці. Очевидно, завдяки своїм гідрофобним властивостям аргінінопохідне нафтохіону (3) проникає у гідрофобний гемовий кластер апоплітика і змінює характер гемового оточення. Про можливість такого варіанту взаємодії АПНХ (3) з активним центром NOS свідчить той факт, що очищений конститутивний фермент з мозочку шурів як субстрат, надає перевагу брадікініну [9].

Цей пептид складається із 9 амінокислотних залишків, на N- і C-кінцях містяться залишки аргініну, які і використовуються ферментом NOS як джерела оксиду азоту. Важливо, що внутрішня частина пептиду представлена гідрофобними залишками, серед яких два фенілаланіни, три проліни, по одному серину і гліцину. Стандартне сумарне значення гідрофобності цієї частини пептиду становить 77,3 [8].

Нафтохіон, нерозчинний у воді і вносить значний гідрофобний інкремент у похідне L-аргініну (3). Не виключено, що при швидкому використанні ендогенного L-аргініну, за умов гіпоксичного стресу, NOS використовує як субстрат аргінінопохідне нафтохіону (3).

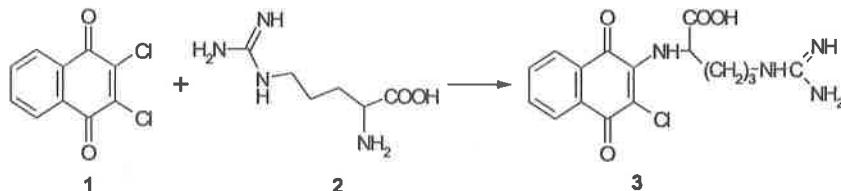
Отже, синтезований нами 2-аргініно-3-хлоро-1,4-нафтохіон завдяки особливостям структурної організації використовується в NO-синтазній реакції за умов гіпоксії і сприяє ефективному утворенню NO, який, як відомо, відіграє значну роль у процесах адаптації до нестачі O_2 у повітрі, що вдихається, лімітуючи розвиток стрес-реакції.

Експериментальна частина

Відомо, що 2,3-дихлор-1,4-нафтохіон (1) бере участь у реакціях нуклеофільного заміщення одного з атомів хлору на R-амінний залишок нуклеофільного реагента. У плані нашого дослідження являло інтерес використати реакцію 2,3-дихлор-1,4-нафтохіону (1) з аргініном (2), який містить декілька альтернативних нуклеофільних центрів. З цією метою було проведено реакцію 2,3-дихлор-1,4-нафтохіону (1) з L-аргініном (2). Слід зазначити, що за стандартних умов у молекулі дихлоронафтохіону (1) можливе заміщення лише одного атома хлору на амінний нуклеофільний залишок.

Синтез аргінінопохідного нафтохіону (3) здійснювали таким чином. До суспензії 2,27 г (0,01 моль) 2,3-дихлор-1,4-нафтохіону (1) у 100 мл бензолу

Уже на четвертій хвилині десатурації гемолізатів відбувався повний перехід гемопротеїду з окси- в дезоксiformу. Такий же самий ступінь деоксигенації HbO_2 без аргінінопохідного мі спостерігали після шести хвилинної десатурації. Зворотна оксигенация Hb при контакті білка з атмосферним O_2 відбувалася швидше і більш повною мірою в гемолізаті, який не містив аргінінопохідного нафтохіону (3). Отже, препарат проявляє регуляторні властивості щодо дихального гемопротеїду Hb. Він прискорює процес дисоціації комплексу HbO_2 до дезокси-Hb і молекуляр-



при кімнатній температурі додавали еквімолярну кількість L-аргініну (2), триразовий надлишок ацетату натрію і каталітичну кількість бензо-15-краун-5, розчин нагрівали до 60 °C і витримували протягом 4 год, інтенсивно перемішуточі. Після охолодження розчинник видаляли у вакуумі, а до сухого залишку додавали 200 мл дистильованої води, перемішували протягом 0,5 год і фільтрували. Отриманий фільтрат обережно підкислювали 10 % розчином соляної кислоти до pH 4, утворений осад відфільтровували і промивали водою. Продукт реакції 5-[аміно(іміно)метил]-аміно-2-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідро-2-нафталеніл)]-аміно-пентанова кислота (3) кристалізується зі спирту з утворенням кристалів яскраво-червоного кольору.

Вихід продукту — 3,55 г (64 %), Т.топл. — 103—105 °C.

Вирахувано, %: C 52,21; H 4,38; N 16,03.

Знайдено, %: C 52,84; H 4,68; N 15,42.

Емпірична формула: $C_{16}H_{17}ClN_4O_4$. ІЧ-спектр, см⁻¹: 3352—3192(—NH₂; —NH—; =NH); 1672(C=O); 1646 (C=N); 1628—1568(COO—, C=C), 718(C—Cl).

Для дослідження біохімічної дії синтезованого похідного 2-аргініно 3-хлор-1,4-нафтохіону (3) використовували білих лабораторних щурів-самців масою 180—230 г. Піддослідних тварин поділили на три групи: 1 — інтактні щурі; 2 — щурі, яким за 30 хв до створення гіпобаричної гіпоксії вводили внутрішньоочеревинно по 1 мл фізіологічного розчину; 3 — щурі, яким за 30 хв до гіпоксії вводили по 1 мл розчину АПНХ (3) з розрахунку 35 мг/кг маси тварин.

Гіпобаричну гіпоксію викликали, витримуючи тварин у проточній барокамері, де створювали тиск pO₂ 35 мм рт. ст., що відповідає висоті 9000 м над рівнем моря.

Після декомпресії тварин відразу декапітували, кров збиралі, використовуючи як антикоагулянт гепарин. Плазму крові відокремлювали від формених елементів шляхом центрифугування при 3000 об/хв протягом 5 хв. У плазмі визначали вміст нітрит-іона як основного кінцевого метаболіту NO, використовуючи реагент Гріса [10].

Висновки

1. Взаємодією 2,3-дихлор-1,4-нафтохіону з L-аргініном синтезовано 2-аргініно 3-хлор-1,4-нафтохіон.

2. Вивчення біохімічної дії 2-аргініно 3-хлор-1,4-нафтохіону показало, що він використовується в NO-синтазній реакції за умов гіпоксії.

3. Показано, що 2-аргініно-3-хлор-1,4-нафтохіон прискорює процес деоксигенації оксигемоглобіну.

1. Коробов В.Н. // Укр. біохім. журн. — 2001. — Т. 73, № 4. — С. 13—18.
2. Проскуряков С.Я., Конопляников А.Г., Иванников А.И. и др. // Успехи современ. биологии. — 1999. — Т. 119, № 4. — С. 380—392.
3. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. // Биохимия. — 1998. — Т. 63, № 7. — С. 992—1006.
4. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б., Смирнин Б.В. и др. // Изв. РАН. Сер. биол. — 1999. — № 2. — С. 211—215.
5. Недоспасов А.А. // Биохимия. — 1998. — Т. 63, № 7. — С. 881—904.
6. Новіков В.П. Синтез, будова і реакційна здатність хіноїдних та семіхіноїдних сполук: Автореф. дис. ... д-ра хім. наук. — Львів, 1995. — 31 с.
7. Abu-Soud H.M., Wang J., Rousseau D.L. et al. // J. Biol. Chem. — 1995. — Vol. 270. — P. 22 997—23 006.
8. Bogart Jr., Barry N. Jones., Francis E. Dwuler et al. // J. Mol. Evol. — 1980. — Vol. 15. — P. 197—218.

9. Chen Y. and Rosazza J. P. N. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1996. — Vol. 224. — P. 303—308.
10. Green L.C., David A.W., Glogowaki // J. Analysis of Nitrate, Nitrite, and(15N) Nitrate in Biological Fluides. Anal. Biochem. — 1982. — Vol. 126. — P. 131—138.

Надійшла до редакції 20.03.2002.

A.Эль Идрисси, О.В.Коробова, Р.Я.Мусянович, В.М.Коробов, В.П.Новиков

ВЛИЯНИЕ АРГИНИНПРОИЗВОДНОГО НАФТОХИНОНА НА NO-СИНТАЗНУЮ СИСТЕМУ ПРИ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Осуществлен синтез аргининпроизводного нафтохинона. Приведены данные о его влиянии на NO-синтазную систему при гипобарической гипоксии.

A.El Idrissi, O.V.Korobov, R.Ya.Musyanovich, V.M.Korobov, V.P.Novikov

INFLUENCE OF ARGinine DERIVED NAPHTOQUINONE (ADNQ) ON NO-SYNTHAZE SYSTEM IN HYPOBARIC-HYPOXIE

SUMMARY

Synthesized a new NO-synthase (NOS) regulator. We established, that arginine derived naphtoquinone (ADNQ), after injection in to the abdomen of the rats (dosage 35 mg/kg weight) stimulates a production of NO.

This is confirmed by increment of nitro-acid anion (NO_2^-) concentration, after four hours in conditions of hypoxic hypoxia (pO_2 , 35 mm hg).

We assume, that NOS activiy occurs as a result of the reduction of the inhibitor effect of NO on NOS by ADNQ. This occurs, probably because ADNQ reduces the strength of the Fe-NO bond.



УДК 615.322:577.16:615.272:014.425

*Н.І.БІЛА, аспірант, Т.А.ФІЛІПЕНКО, канд. хім. наук, доц.,
А.М.НИКОЛАЄВСЬКИЙ, канд. хім. наук, проф., С.В.КРАЧІКОВА*

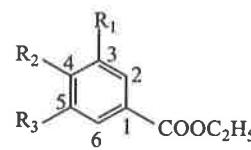
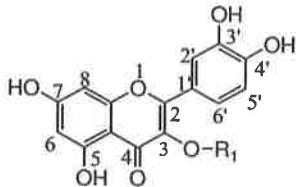
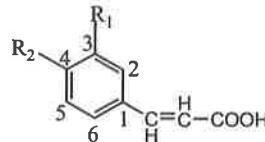
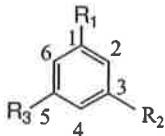
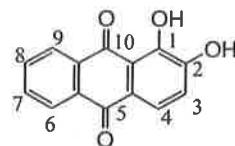
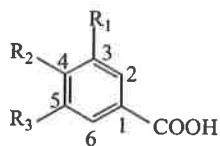
Донецький національний університет

АНТИРАДИКАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ФЕНОЛІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ В РЕАКЦІЇ З ДИФЕНІЛПІКРИЛГІДРАЗИЛОМ

Відомо [1], що існує ряд небажаних елементарних процесів вільнорадикального окиснення молекулярним киснем в органічних речовинах та живих організмах. У зв'язку з цим виникає потреба пошуку речовин — антиоксидантів, які пригнічують такі процеси.

Фенольні сполуки (PhOH) рослинного походження мають низку властивостей [3], які обумовлюють їх важливу роль у біохімічних процесах організму людини. Однією з таких властивостей є антиокиснювальна, яка пов'язана зі здатністю фенолів взаємодіяти з вільними радикалами. Антиоксидантні властивості фенолів рослинного походження залишаються недостатньо вивченими [5]. Механізм дії антиоксидантів у радикально-ланцюгових процесах окиснення, а також залежність ефективності цієї дії від хімічної будови інгібіторів можуть бути значною мірою з'ясовані при дослідженні реакції з вільним стабільним радикалом — дифенілпікрілгідразилом (ДФПГ).

Дана робота присвячена кількісній оцінці антирадикальної активності (APA) рослинних фенолів у реакції з ДФПГ, вивченю механізму цієї реакції та реакційної здатності фенолів залежно від будови молекул. Предметом дослідження були феноли



Наведені фенольні сполуки є складовими частинами екстрактів багатьох лікарських рослин.

Експериментальна частина

В експериментальних дослідах використано радикал ДФПГ, синтезований за методикою [4], та феноли рослинного походження фірми «Merk». Кінетику реакції ДФПГ із зазначеними природними фенолами досліджували у полярному розчиннику — етанолі. Спиртовий розчин ДФПГ має інтенсивний фіолетовий колір з максимумом поглинання при довжині хвилі 520 нм [2]. Встановлено, що при зберіганні етанольного розчину ДФПГ у темряві протягом 240 год інтенсивність максимуму поглинання його спектра залишається незмінною. Дослідження проводили при температурах 293—323 К в інтервалі концентрацій реагуючих речовин 10⁻³—10⁻⁵ моль/л. Розчини фенолів змішували в еквімолярних концентраціях зі спиртовим розчином ДФПГ і вимірювали значення оптичної густини на фотоколориметрі КФК-3. Концентрацію ДФПГ розраховували за оптичною густинною через молярний коефіцієнт екстинкції, який дорівнював 5,72 · 10³ л · моль⁻¹ · см⁻¹.

З рис. 1, на якому наведені кінетичні криві зміни концентрації радикальної форми ДФПГ в реакції з фенолами, видно, що всі досліджені феноли досить швидко реагують з радикалом. Кінетичні криві спрямлюють-

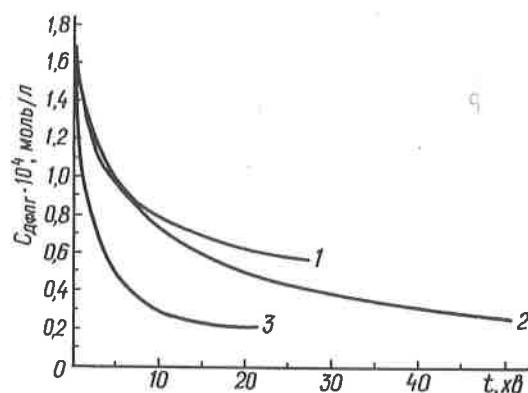


Рис. 1. Кінетичні криві витрачання ДФПГ в реакціях з бузковою кислотою (1), з кверцетином (2) та протокатеховою кислотою (3) в етанолі. [PhOH] = 1,68 · 10 моль/л, температура 293 К

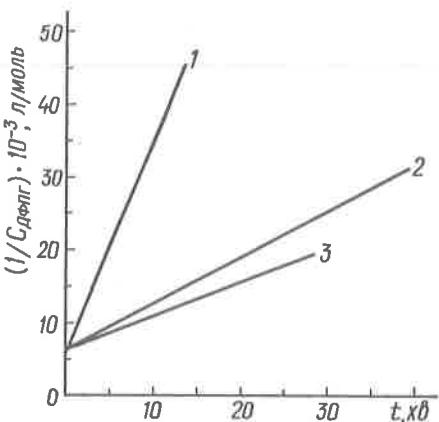


Рис. 2. Аноморфози кінетичних кривих, наведених на рис. 1 для реакції протокатехової кислоти (1), кверцетину (2) та бузкової кислоти (3) з ДФПГ в етанолі при температурі 293 К

фенолом, а введення в молекулу електроноакцепторної карбоксигрупи у складі п-оксибензойної кислоти зменшує АРА цієї речовини. Для деяких фенолів величини k були визначені при різних температурах, що дало змогу розрахувати ареніусовські параметри реакції. Висока реакційна здатність сполук 1, 8, 12 в умовах експерименту не дозволила визначити енергію активації та предекспоненційний множник реакції.

Оскільки реакційна здатність молекул фенолів у реакції з ДФПГ змінюється з їх будовою (табл.), виникла необхідність отримання залежностей параметра АРА (k) фенолів від фізико-хімічних характеристик будови їх молекул. Вибір таких характеристик базувався на відомостях щодо механізму реакції фенолів з ДФПГ [4], яка проходить з гомолітичним розривом O—H зв'язків. Водночас треба було з'ясувати, як саме здійснюється розрив цих зв'язків: безпосередньо (реакція 2) або через стадію одноелектронного перенесення з наступною передачею протона від катіон-радикала фенолу (реакція 3)



Енергія розриву O—H-зв'язку (D_{O-H}) в молекулах наведених фенолів повинна визначати їх реакційну здатність при безпосередньому гомолітичному розриві O—H-зв'язків, а потенціал іонізації (PI) — характеризувати електронодонорні властивості молекул фенолів на стадії одноелектронного перенесення. В літературі практично відсутні дані щодо експериментальних величин D_{O-H} та PI молекул рослинних фенолів, тому розрахунки цих величин було проведено методами квантової хімії.

Розрахунок електронної будови молекул проводили в наближені обмеженого методу Гартрі—Фока з використанням напівемпіричного методу AM1 та неемпіричного ab initio у програмному пакеті MOPAC-97 [6]. Для всіх наведених фенолів методом AM1 проводили повну оптимізацію за всіма геометричними параметрами молекули, виходячи з її оптимальної конфігурації. Потенціал іонізації визначали за теоремою Купманса як енергію вищої зайнятої молекулярної орбіталі (E_{vzmo}) з протилежним знаком. Розраховані величини E_{vzmo} та енергії дисоціації найбільш слабких O—H-зв'язків у молекулах фенолів наведено в табл.

Найбільшу реакційну здатність у реакції з ДФПГ виявляють о-полігідроксифеноли: етиловий ефір галової кислоти, кверцетин, галова та кофейна кислоти. У цілому збільшення кількості гідроксигруп в молекулі підвищує ак-

ся в координатах для реакції другого порядку (рис. 2). Реакція має перший псевдопорядок як за фенолом, так і за ДФПГ. Незалежно від будови наведених фенолів порядки реакції за речовинами залишаються незмінними. Кінетичне рівняння для швидкості реакції (V) можна записати у вигляді

$$V = k [D\Phi PG] / [PhOH] \quad \dots (1),$$

де k — константа швидкості реакції, л/моль · с;

$[PhOH]$ — концентрація фенолу, моль/л;

$[D\Phi PG]$ — концентрація ДФПГ, моль/л.

Константи швидкості (k), розраховані за рівнянням (1), представлені в табл., з якої видно, що майже всі рослинні феноли виявляють виразну антирадикальну активність. Виняток становить п-оксибензойна кислота, яка майже не реагує з ДФПГ. Відомо [1], що ДФПГ дуже повільно реагує з незаміщеним

Експериментальні значення констант швидкості (k) реакції (2), енергії активації (E_a), передекспоненційного множника (A) та розраховані енергії гомолітичного розриву найбільш слабких зв'язків $O-H$ (D_{O-H}) й енергії ВЗМО (E_{BZMO}) молекул рослинних фенолів

| № сполуки | k , л/моль · с, 293К | E_a , кДж/моль | A , л/моль · с | D_{O-H} , кДж/моль | $-E_{BZMO}$, еВ |
|-----------|------------------------------|------------------|----------------------------|----------------------|------------------|
| 1 | $(1,52 \pm 0,09) \cdot 10^3$ | — | — | 302,2 | 8,88 |
| 2 | $(3,67 \pm 0,12) \cdot 10^1$ | $15,0 \pm 1,5$ | $(1,7 \pm 0,1) \cdot 10^4$ | 318,2 | 9,20 |
| 3 | $(2,20 \pm 0,11) \cdot 10^1$ | $16,6 \pm 1,7$ | $(2,0 \pm 0,1) \cdot 10^4$ | 313,8 | 9,10 |
| 4 | $0,52 \pm 0,04$ | $41,6 \pm 2,3$ | $(1,3 \pm 0,1) \cdot 10^7$ | 331,6 | 9,22 |
| 5 | — | — | — | 339,7 | 9,60 |
| 6 | $0,49 \pm 0,04$ | $42,2 \pm 2,1$ | $(1,6 \pm 0,1) \cdot 10^7$ | 324,2 | 9,29 |
| 7 | $0,23 \pm 0,02$ | $50,1 \pm 2,8$ | $(2,0 \pm 0,1) \cdot 10^8$ | 337,3 | 9,50 |
| 8 | $(8,32 \pm 0,21) \cdot 10^2$ | — | — | 311,0 | 8,94 |
| 9 | $(1,87 \pm 0,18) \cdot 10^1$ | $17,8 \pm 1,8$ | $(2,8 \pm 0,1) \cdot 10^4$ | 316,6 | 9,20 |
| 10 | $(4,79 \pm 0,12) \cdot 10^1$ | $9,9 \pm 1,5$ | $(2,8 \pm 0,1) \cdot 10^3$ | 307,8 | 8,75 |
| 11 | $2,76 \pm 0,10$ | $24,0 \pm 2,0$ | $(5,3 \pm 0,1) \cdot 10^4$ | 320,2 | 9,28 |
| 12 | $(1,94 \pm 0,11) \cdot 10^3$ | — | — | 300,6 | 8,77 |

тивність фенолу в реакції з радикалом, але не означає обов'язкову участь усіх гідроксигруп у реакції з ДФПГ і відповідне кількісне зростання АРА фенолу. Антирадикальна активність фенолів визначається реакційною здатністю найбільш активної гідроксигрупи з найменшою енергією гомолітичного розриву $O-H$ -зв'язку. Міцність цього зв'язку, у свою чергу, залежить від положення групи в ароматичному циклі, а також наявності, природи та положення інших замісників.

Кверцетин має у складі молекули п'ять гідроксигруп, але, за результатами розрахунку, найактивнішою є $O-H$ -група (3) в піроновому циклі (табл.). Відсутність цієї групи в положенні 3 в молекулі рутину призводить до суттєвого зниження величини константи швидкості (k). АРА рутину обумовлена $O-H$ -групою в положенні 3' з більш міцним зв'язком, висока реакційна здатність етилового ефіру галової кислоти в реакції з ДФПГ — гідроксигрупою в положенні 4, яка має найменшу енергію розриву зв'язку, що пов'язано з наявністю двох інших $O-H$ -груп в о-положенні до реакційного центру. Кофейна кислота, яка, крім двох гідроксигруп в о-положенні, має в молекулі електроноакцепторну карбоксильну групу, що відокремлена вінільним містком від ароматичного циклу, більш активна в реакції з ДФПГ, ніж протокатехова кислота, в якій карбоксильна група безпосередньо зв'язана з циклом. Аналогічна закономірність у зміні АРА спостерігається між ферулововою та ваніліновою кислотами. Вплив карбоксильної групи, яка дезактивує $O-H$ -групу у складі п-оксибензойної кислоти, частково компенсується у ваніліновій та бузковій кислотах електроно-донорними метоксигрупами в о-положенні до гідроксигрупи, що приводить до зниження міцності її зв'язку і збільшення АРА цих кислот в реакції з ДФПГ. Для наведених фенолів спостерігається кореляція між константами швидкості досліджуваної реакції та енергіями гомолітичного розриву найбільш слабких $O-H$ -зв'язків фенольних гідроксигруп (рис. 3). Кореляційне рівняння має такий вигляд

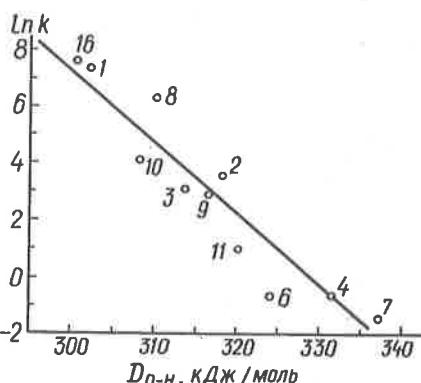


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між логарифмом константи швидкості ($\ln k$) реакції взаємодії ДФПГ з рослинними фенолами та енергією гомолітичного розриву $O-H$ -зв'язку (D_{O-H}) в їх молекулах (нумерація точок на рисунку відповідає нумерації сполук у таблиці)

$$\ln k = (86,68 \pm 10,93) - (0,26 \pm 0,03) D_{o-H}, r = 0,931$$

... (4)

Отримана кореляційна залежність антирадикальної активності фенолів з міцностями зв'язків реакційного центру може бути корисна при прогнозуванні АРА інших рослинних фенолів, а також при плануванні синтезу нових антиоксидантів. Наявність такої кореляції (4) з досить високим коефіцієнтом кореляції свідчить на користь гомолітичного розриву О—Н-зв'язку в реакції (2) фенолів з ДФПГ. Для $E_{\text{взмо}}$ молекул наведених фенолів такої кореляції з $\ln k$ не спостерігається. Це дає підставу вважати, що гомолітичний розрив О—Н-зв'язку йде без попередньої стадії одноелектронного перенесення.

Висновок

Висока АРА деяких фенолів рослинного походження в реакції з ДФПГ дозволяє сподіватися на подібну їх активність стосовно інших радикалів, у т.ч. пероксирадикалів, що обумовить антиоксидантні властивості цих фенолів в процесах окиснення. Антиоксидантна дія екстрактів лікарських рослин повинна визначатися переважно вмістом найбільш реакційноздатних по відношенню до радикалів фенолів (етиловий ефір галової кислоти, кверцетин, протокатехова, галова та кофейна кислоти).

1. Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкова Е.М. и др. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. — М.: Наука, 1974. — 211 с.
2. Бурлакова Е.Б., Крашаков С.А., Храпова Н.Г. // Хим. физика. — 1995. — Т. 14, № 10. — С. 151–182.
3. Розанцев Э.Т., Шолле В.Д. Органическая химия свободных радикалов. — М.: Химия, 1979. — 344 с.
4. Титце Л., Айхер Т. Препартивная органическая химия. — М.: Мир, 1999. — 704 с.
5. Тюкавкина Н.А., Руленко И.А., Колесник Ю.А. // Вопр. питания. — 1996. — № 2. — С. 33–38.
6. Steward J.J.P. MOPAC. — 93 MANUAL. — 1993. — 414 p.

Надійшла до редакції 28.03.2002.

Н.И.Белая, Т.А.Филиппенко, А.Н.Николаевский, С.В.Красникова

АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ФЕНОЛОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В РЕАКЦИИ С ДИФЕНИЛПИКРИЛГИДРАЗИЛОМ

Исследованы антирадикальная активность фенолов растительного происхождения в реакциях с дифенилпикрилгидразилом (ДФПГ), механизм этой реакции и зависимость реакционной способности фенолов от строения молекул. Установлена высокая реакционная способность орто-полифенолов в реакции с ДФПГ. Получена корреляционная зависимость константы скорости исследуемой реакции от энергии гомолитического разрыва связи реакционного центра.

N.I.Bila, T.A.Filippenko, A.N.Nikolaevskyj, S.V.Krasnikova

THE ANTIRADICAL ACTIVITY OF PLANT PHENOLS IN REACTION WITH DIPHENYLPICRYLHYDRAZIL

SUMMARY

The antiradical activity of plant phenols in reaction with diphenylpicrylhydrazil (DPPH), mechanism of this reaction and dependence of phenols reactivity from the structure of molecules was studied. The high reactivity of ortho-polyphenols in reaction with DPPH was established. The correlation dependence of reaction rate constant from energy of homolytic bond breaking of reaction center was obtained.



*П.В.ГРЕЧИН, аспірант, О.П.ХВОРОСТ, канд. фармац. наук, доц.,
А.Г.СЕРБІН, д-р фармац. наук, проф.*

Національна фармацевтична академія України

ВИБІР ОПТИМАЛЬНИХ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ОТРИМАННЯ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З КОРИ ВІЛЬХИ КЛЕЙКОЇ

Розвиток фітохімічної галузі фармацевтичної промисловості передбачає створення оригінальних вітчизняних препаратів з рослинної сировини [3]. Рослини, що містять фенольні сполуки групи танінів, крім уж тривіальних антимікробної, в'яжучої, кровоспинної видів активності, мають такі перспективні види фармакологічної дії, як антиоксидантну і кардіопротекторну [1, 9, 10]. Багатою на таніни рослиною є вільха клейка родини березових. Кора цієї рослини містить значні кількості гідролізованих та конденсованих танінів і являє собою досить перспективний вид рослинної сировини [6].

Метою нашої роботи було експериментальне обґрунтування вибору значень таких технологічних параметрів, як співвідношення сировина—екстрагент, час і температура екстракції, кількість зливів, вид екстрагенту. Для цього було застосовано математичне планування експерименту, що поширене в медико-біологічній галузі [2, 7, 8] і дозволяє відокремити малозначущі фактори, а також вибрati оптимальний режим самого процесу екстракції. Як критерії оцінки було вибрано вихід екстрактивних речовин та кількісний вміст фенольних сполук.

Методи дослідження та обладнання

Сировину збирали під селом Ков'яги Валківського району Харківської області в січні 2002 р. до початку сокоруху, сушили до повітряно-сухого стану, подрібнювали на дезембраторному подрібнювачі СО 124А до розміру часток, що проходять крізь сито № 1.

Кількісний вміст екстрактивних та фенольних сполук визначали за методиками ДФ СРСР XI видання [4].

Для математичного планування експерименту було застосовано статистичну графічну систему STATGRAPHICS Plus for Windows [5].

При проведенні оптимізації нами були вибрані такі фактори: співвідношення сировина—готовий продукт; час настоювання; кількість зливів; вид екстрагенту (процентний вміст спирту); температура екстрагування. Виходячи з цього, ми використали 2⁵-факторний план (п'ять факторів, кожний має два різних рівні), за допомогою якого отримано математичну модель хіміко-технологічного процесу. План експерименту наведено в табл. 1.

Таблиця 1

П'ятифакторний план експерименту для математичної моделі процесу

| Характеристика планів | X ₁ | X ₂ | X ₃ | X ₄ | X ₅ |
|-----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Основний рівень | 1:10 | 36 | 3 | 60 | 50 |
| Інтервал варіювання | 5,0 | 12 | 1 | 30 | 30 |
| Верхній рівень | 1:15 | 48 | 4 | 90 | 80 |
| Нижній рівень | 1:5 | 24 | 2 | 30 | 20 |

Примітка. X₁ — співвідношення сировина—екстрагент; X₂ — час настоювання, год; X₃ — кількість зливів; X₄ — вид екстрагенту, процентний вміст спирту стилового у воді; X₅ — температура, °C.

Для визначення функції відгуку брали вихід екстрактивних та дубильних речовин.

Матриця планування і результати експерименту

На основі результатів експерименту розраховано коефіцієнти регресії:

для екстрактивних сполук

для дубильних сполук

вільний член = 24,1725

вільний член = 15,4819

фактор $X_1 = 1,96$

фактор $X_1 = 1,94625$

фактор $X_4 = -1,6$

фактор $X_4 = -1,07187$

фактор $X_5 = 2,15687$

фактор $X_5 = 1,875$

Математичною моделлю процесу екстракції є рівняння регресії, яке має такий вигляд

$$y_{\text{екст}} = 24,1725 + 1,96X_1 - 1,6X_4 + 2,15687X_5;$$

$$y_{\text{дуб}} = 15,4819 + 1,9425X_1 - 1,07187X_4 + 1,875X_5,$$

Рівняння дає уявлення про кількісний вплив кожного фактора на вихід екстрактивних та дубильних речовин у процесі екстракції і показує можливість управління цим процесом. До нього не ввійшли фактори X_2 , X_3 і взаємодія факторів X_1X_2 , X_1X_3 , X_1X_4 , X_1X_5 , X_2X_3 , X_2X_4 , X_2X_5 , X_3X_4 , X_3X_5 , X_4X_5 як статистично незначущі. Їх величини знаходяться нижче рівня 95 % значущості на Парето-карті.

Аналіз рівняння регресії показує, що найбільший вплив на вихід екстрактивних речовин справляє фактор X_5 — температура екстракції. Другим за значущістю впливу є фактор X_1 — співвідношення сировина—екстрагент, третім — X_4 — вид екстрагенту. Для дубильних речовин, насамперед, головним фактором, що впливає на їх вихід, є X_1 .

Фактори X_1 (співвідношення сировина—екстрагент) та X_5 (температура екстракції) впливають на вихід екстрактивних речовин позитивно. На це вказує наявність знака + перед коефіцієнтом при X_1 та X_5 в рівнянні регресії. При такій залежності зі збільшенням X_1 та X_5 факторів збільшується вихід екстрактивних та дубильних речовин і навпаки.

Залежність виходу екстрактивних та дубильних речовин від виду екстрагенту — оборотна. На це вказує знак — перед коефіцієнтом при X_4 . Ця залежність означає, що зростом процентного вмісту спирту вихід екстрактивних та дубильних речовин зменшується і навпаки.

Математична модель у вигляді рівняння регресії дозволяє, не проводячи додаткових експериментів шляхом розрахунку визначати вихід екстрактивних речовин за заданими параметрами X_1 , X_4 , X_5 , що є важливою перевагою застосування математичних моделей при дослідженні лікарських засобів.

Для визначення найбільш суттєвого впливу на вилучення екстрактивних

речовин доцільно використати стандартизовану Парето-карту (рис. 1).

На карті Парето добре видно, що температура екстракції (X_5) та вид екстрагенту (X_4) мають статистично значущі ефекти. На це вказує те, що відповідні стовпці перетинають вертикальну лінію, яка являє 95 % тест для визначення значущості.

Аналіз відхилень показує, що параметри температури та виду екстрагенту, а також взаємодія факторів X_4 і X_5 сильно відхиляються від лінії нормального

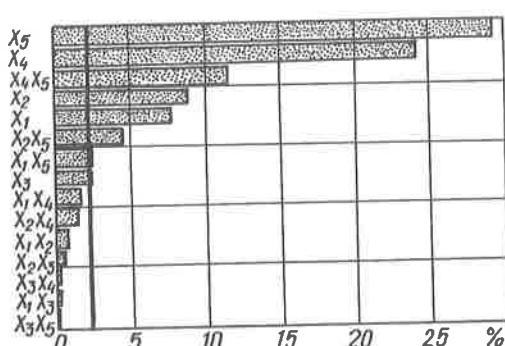


Рис. 1. Парето-карта суттєвого впливу факторів на вилучення речовин

розподілу, що свідчить про більш сильний їх вплив на вихід екстрактивних речовин, ніж у інших факторів.

Другий етап експерименту мав за мету локалізувати ділянку значень факторів, при яких вихід екстрактивних речовин є максимальним. Краще за все для цього підходить графік поверхні відгуку (рис. 2). Тривимірний графік має вершину приблизно при оптимальному значенні для змінних факторів. Для більш точного визначення змінних факторів та економії екстрагенту і часу на виробництво препарату в ході подальших технологічних досліджень конкретизовано умови вилучення і встановлено оптимальний режим екстрагування сировини за методом крутого сходження по поверхні відгуку з використанням отриманого лінійного рівняння.

Таблиця 2

Метод крутого сходження за лінійним рівнянням регресії

| Характеристика | X_1 | X_4 | X_5 |
|---------------------|--------|----------|----------|
| Основний рівень | 1:10 | 60 | 50 |
| Інтервал варіювання | 5,0 | 30 | 30 |
| Коефіцієнт регресії | 1,9425 | -1,07187 | 1,875 |
| Розрахунковий крок | 4,856 | 1,0780 | 25,03125 |
| Вибраний крок | 5 | 10 | 20 |

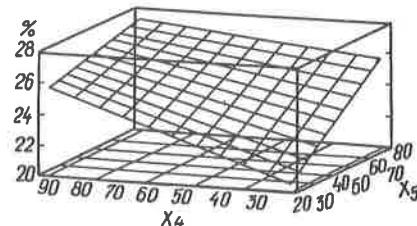


Рис. 2. Графік поверхні відгуку для змінних факторів

Суть методу полягає в тому, що за результатами невеликої кількості дослідів, проведених за певним планом, можна розрахувати найбільш крутий напрямок, в якому і виконуються досліди (табл. 2). Для цього, враховуючи основний рівень (a_i), інтервал варіювання (c_i) і коефіцієнти регресії (β_i), розраховуємо крок крутого сходження для кожного фактора за формулою

$$h = \frac{c_i \cdot \beta_i}{2},$$

де c_i — інтервал варіювання;

β_i — коефіцієнт регресії;

h — крок крутого сходження.

Беручи до уваги технологічні можливості проведення експерименту, приймаємо крок $X_1 = 5$, $X_4 = 10$, $X_5 = 20$.

Таблиця 3

Кроки крутого сходження оптимізації процесу екстракції

| Фактори і вихідна змінна | Коефіцієнт, β_i | Крок, h | Кроки крутого сходження | | |
|--------------------------|-----------------------|-----------|-------------------------|--------|--------|
| | | | 1 | 2 | 3 |
| X_1 | 1,94625 | 6 | 1:10 | 1:15 | 1:20 |
| X_4 | -1,07187 | 10 | 60 | 70 | 80 |
| X_5 | 1,66875 | 20 | 50 | 70 | 90 |
| Уексп. | | | 21,878 | 22,176 | 21,003 |
| Урозр. | | | 21,923 | 21,901 | 21,027 |

Значення Урозр., отримане за рівнянням регресії, практично відповідає експериментальним даним, що відображені в табл. 3. На другому кроці отримано значення виходу Уексп. = 22,476, яке на 1,25 % вище максимального виходу цільового продукту, досягнутого при проведенні експерименту за планом. Подальше збільшення співвідношення сировина—екстрагент, температури та процентного об'єму спирту в екстрагенті практично не приводить до збільшення виходу екстрактивних речовин.

На основі отриманих даних встановлено такі оптимальні умови вилучення екстрактивних та дубильних речовин з кори вільхи клейкої: екстрагент — 1:15,

температура екстракції — 70 °C, вид розчинника — 70 % етиловий спирт, час настоювання — 12 год для кожної екстракції, кратність зливів — 2, при цьому вихід екстрактивних речовин становить 30,03 %, а фенольних — 22,47 %.

Для більш економічної доцільноти було проведено додаткові досліди стосовно здійснення технологічного процесу при кімнатній температурі. Вихід екстрактивних речовин становив — 28,34 %, а фенольних — 21,14 %, що вказує на можливість одержання екстракту з меншими затратами у заводських умовах.

Висновки

1. За допомогою математичного планування експерименту вибрано оптимальну технологію отримання густого екстракту з кори вільхи клейкої. Створена модель дозволила визначити, що найвпливовішими факторами є вид екстрагенту і час настоювання.

2. Визначено оптимальні технологічні параметри отримання густого екстракту з кори вільхи клейкої. Це — співвідношення сировина—екстрагент (1:15), вид розчинника — 70 % етиловий спирт, кратність зливів — 2, час настоювання 12 год для кожної екстракції, при цьому вихід екстрактивних речовин дорівнює 28,34 %, а фенольних сполук — 21,14 %.

1. Горчакова Н.О., Олійник С.А., Купраш Л.П. та ін. // Фітотерапія в Україні. — 2000. — № 1. — С. 7—13.
2. Волянський А.Ю. // Клін. фармація. — 1997. — Т. 1, № 1. — С. 79—84.
3. Георгієвський В.П., Діхтярьов С.І., Губін Ю.І. та ін. // Фітотерапія в Україні. — 2000. — № 1. — С. 3—6.
4. Государственная фармакопея СССР: Вып.2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
5. Дюк Д.В. STATGRAPHICS Plus for Windows. — СПб.:Пітер, 1997. — 156 с.
6. Лікарські рослини: Енцикл. довідник / За ред. А.М.Гродзинського. — К.: Голов. ред. УРЕ, 1991. — 544 с.
7. Минцер А.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. —К.: Вищ. шк., 1991. — 271 с.
8. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. —М.: Медицина, 1989. — 312 с.
9. Чекман І.С. // Фітотерапія в Україні. — 2001. — № 1—2. — С. 3—5.
10. Яковлєва Л.В., Сахарова Т.С. // Матеріали сообщ. науч.-практ. семінара «Поиск и разработка сердечно-сосудистых средств». — Алушта, 2001. — С. 55—57.

Надійшла до редакції 22.04.2002.

П.В.Гречин, О.П.Хворост, А.Г.Сербин

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПОЛУЧЕНИЯ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ КОРЫ ОЛЬХИ КЛЕЙКОЙ

Проведенный комплекс исследований с помощью математического планирования эксперимента позволил выбрать оптимальные значения параметров технологии получения густого экстракта из коры ольхи клейкой, а также дал возможность определить наиболее важные из них: соотношение экстрагент—сырец (1:15), вид растворителя — 70 % этиловый спирт, время одного настаивания — 12 часов, при этом выход экстрактивных веществ составляет 28,34 %, а фенольных соединений — 21,14 %.

P.V.Grechin, O.P.Khvorost, A.G.Serbin

OPTIMAL TECHNOLOGICAL PARAMETERS FOR OBTAINING A DENSE EXTRACT FROM A ALDER BARK

SUMMARY

The conducted complex of research with the help of mathematical planning of experiment has allowed to select best values of technological parameters of obtaining a dense extract from alder bark. It has also enabled to determine the most important of them: a ratio extragent — raw material 1:15, type of a solvent — 70 % ethyl alcohol, extraction time is 12 hours, thus the yield of extractive substances 28,34 %, and phenolic compounds are — 21,14 %.



**В.С.КИСЛИЧЕНКО, д-р фармац. наук, Л.М.ВОРОНІНА, д-р біол. наук,
АДЕЛЬ АХМАД ХАЛІЛЬ АБЮОСЕФ, аспірант, В.В.КОРОЛЬ, канд. фармац. наук,
О.І.НАБОКА, канд. фармац. наук**

Національна фармацевтична академія України

ВИДЛЕННЯ ФЛАВОНОЇДІВ З ЛИСТЯ ВИНОГРАДУ СОРТУ ДАБУГІ ТА ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СУМАРНОГО ПОЛІФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ НА ЇХ ОСНОВІ

Рослини роду *Vitis* здавна широко застосовуються в народній медицині багатьох країн світу [3—5, 12]. Це пов’язано з багатим хімічним складом рослин цього роду.

На кафедрі фармакогнозії НФАУ вивчався хімічний склад листя винограду сорту Дабугі, привезеного з Йорданії. Як показали попередні фітохімічні дослідження, в сировині, що вивчалася, у значній кількості містяться фенольні сполуки переважно flavonoidної природи [7], які беруть участь у різноманітних метаболічних процесах, що зумовлює їх біологічну активність [17].

Найважливішими видами фармакологічної дії є Р-вітамінна, кардіотонічна, гіпотензивна, спазмолітична, діуретична, антиоксидантна та ін. Так, похідні флавонолів, катехінів і антоціанів (рутин, кверцетин, кверцитрин, катехін, мірицетин) збільшують амплітуду серцевих скорочень, нормалізують серцевий ритм [8, 11]. Для катехінів характерна також в’яжуча та протизапальна дія на слизові оболонки. Як спазмолітики діють флавоноли кверцетин та його біозид рутин, флавони апігенін та лютеолін викликають тривале підвищення діурезу; катехіни, навпаки, знижують сечовиділення.

Гіперозид виявляє гіпоазотемічну дію, а також розширяє судини, в т.ч. і коронарні. Чимало флавоноїдів мають жовчогінну дію [1].

Матеріали та методи дослідження

Для визначення флавоноїдів у листі винограду сорту Дабугі використовували колонкову хроматографію на поліамідному сорбенті. Індивідуальні компоненти отримували при розділенні етилацетатної фракції. Речовини елюювали хлороформом та сумішшю хлороформу і спирту з наростаючою концентрацією останнього. Фракції відбирали об’ємом по 100—150 мл, склад речовин контролювали за допомогою паперової хроматографії у системах н-бутанол—оцтова кислота—вода (4:1:2) (1), 15 % оцтова кислота (2), хлороформ—оцтова кислота—вода (13:6:2) (3).

Фракції з індивідуальними речовинами об’єднували, упарювали під вакуумом до сухого залишку, розчиняли в мінімальній кількості спирту і залишали для кристалізації, потім проводили їх ідентифікацію.

Відомо, що флавоноїдні сполуки завдяки високій біологічній активності, яка обумовлена наявністю в молекулі вільних гідроксильних та карбонільної груп, зазнають різноманітних біохімічних змін і беруть участь у низці фізіологічних процесів.

Порівняно низька їх токсичність разом з вибірковою фармакологічною дією на організм людини дозволяє все ширше використовувати цю групу сполук у створенні нових лікарських препаратів [11]. Зокрема нами було розроблено технологію отримання сумарного поліфенольного комплексу з листя винограду сорту Дабугі.

Отриманий комплекс є сумаю фенольних сполук. Дано субстанція являє собою порошок світло-коричневого кольору, гірко-солонуватого смаку зі слаб-

ким специфічним запахом. Розчиняється у воді, 50 % етанолі, не розчиняється в етиловому ефірі, хлороформі.

Поліфенольний сумарний екстракт вивчали методом двовимірної хроматографії у системі розчинників етилацетат—мурашина кислота—вода у співвідношенні 10:2:3 — I напрямок та 15 % оцтова кислота — II напрямок. Хроматограму досліджували у видимому та УФ-світлі до і після обробки її парами аміаку і 10 % розчином лугу. В результаті хроматографічного дослідження в поліфенольному сумарному комплексі виявлено 26 речовин фенольної природи, 18 з яких було нами віднесено до флавоноїдів.

Експериментальні дослідження протиризкової, антиексудативної та анальгетичної активностей сумарного фенольного комплексу БАР, одержаного з листя винограду Дабугі, було проведено на кафедрі біологічної хімії НФАУ.

Вивчення протиризкової активності проводили на самцях білих щурів масою 120—170 г. Використовували модель гострого експериментального ураження шлунка, яка полягає в одночасному введені преднізолону й етилового алкоголю [6]. Використання суміші преднізолону та спирту обґрунтовано механізмом дії компонентів. Кортикостероїди інгібують біосинтез простагландинів, що призводить до посилення впливу агресивних факторів шлункового соку [2]. За цих умов виражено проявляються ульцерогенні властивості алкоголю.

Тварин протягом 12 год витримували на голоді з вільним доступом до води, після чого їм внутрішньошлунково вводили преднізолон з розрахунку 20 мг/кг та етиловий спирт 80 % у дозі 0,6 мл/100 г маси тварин. Преднізолон попередньо розчиняли в етанолі. Досліджуваний сумарний поліфенольний комплекс у вигляді водного розчину в дозі 50 мг/кг вводили рег ос за годину до введення вражуючих факторів. Патологія розвивалася через 24 год, після чого тварин виводили з досліду за загальноприйнятою методикою.

Препаратором порівняння був метилурацикл в дозі 126 мг/кг [9]. В кожній серії використовували по сім щурів.

Для макроскопічного обстеження на наявність уражень шлунок розрізали упродовж великої кривизни, промивали кілька разів водою і потім за допомогою лупи при яскравому освітленні обстежували всі його відділи.

Результати та їх обговорення

Деякі фізико-хімічні характеристики винограду сорту Дабугі наведено в табл. 1. Знайдені в листі винограду флавоноїди мають флавонову та, переважно, флавонолову природу, знаходяться у формі агліконів, а також їх моно-, диглікозидів та біозидів. Більшість з них є О-глікозиди. Цукровим компонентом найчастіше виступає D-глюкоза, приєднана до флавонолів у С-3, іноді у С-7, а також рамноза, галактоза та рутиноза. Аглікони представлені кемпферолом, кверцетином, лютеоліном, мірицетином.

Для оцінки тяжкості уражень підраховували середню кількість усіх знайдених ознак деструкції. Ступінь ушкодження оцінювали в балах за розробленою нами шкалою:

0 — видимих уражень немає;

1 — місцево локалізоване запалення;

2 — значне запалення, набряк;

3 — наявність краплинних геморагій, набряк, значне запалення, розмір смужки крововиливу становить 0,5 см;

4 — наявність значного набряку, запалення, ерозій, розмір смужки крововиливу становить 0,5—1 см;

5 — запалення з однією і більше виразками.

Результати вивчення протиризкової активності сумарного поліфенольного комплексу БАР з листя винограду сорту Дабугі наведено в табл. 2.

Таблиця 1

Деякі фізико-хімічні властивості флавоноїдів, виділених з листя винограду сорту Дабугі

| Речовина та її структурна характеристика | Загальна формула | Т. топл., °C | $\lambda_{\text{макс.}}^{\circ}$ | Rf у системах розчинників | |
|--|----------------------|--------------|----------------------------------|---------------------------|--------------|
| | | | [α] ²⁰ град | система | Rf |
| Кемпферол (3,5,7,4'-тетраоксифлавон) | $C_{15}H_{10}O_6$ | 274–276 | — | 3 | 0,70 |
| Астрагалін (кемпферол-3-O-β-D-глюкопіранозид) | $C_{21}H_{20}O_{11}$ | 173–176 | —56,0 | 1 | 0,3 |
| Кемпферол-3-O-β-D-глюкопіранозид-7-O-β-D-глюко- піранозид | $C_{27}H_{30}O_{16}$ | 198–200 | —69,0 | 2 | 0,48 |
| Кверцетин (3,5,7,3',4'-пентаоксифлавон) | $C_{15}H_{10}O_7$ | 310–312 | — | 3 | 0,48 |
| Мірицетин (3,5,7,3',4',5'-гексаоксифлавон) | $C_{15}H_{10}O_8$ | 300 | — | 3 | 0,24 |
| з розкладом | | | | | |
| Ізокверцитрин (кверцетин-3-O-β-D-глюкопіранозид) | $C_{21}H_{20}O_{12}$ | 229–231 | —12,5 | 1 2 | 0,36 0,52 |
| Кверцитрин (кверцетин-3-O-β-D-рамнопіранозид) | $C_{21}H_{20}O_{11}$ | 218–220 | — | 2 | 0,63 |
| Рутин (кверцетин-3-рутинозид) | $C_{27}H_{30}O_{16}$ | 187–190 | —33,0 | 2 | 0,46 |
| Гіперозид (кверцетин-3-O-β-D-галактопіранозид) | $C_{21}H_{20}O_{12}$ | 235–237 | —58,9 | 2 | 0,33 |
| Лютеолін (5,7,3',4'-тетрагідроксифлавон) | $C_{15}H_{10}O_6$ | 330–331 | — | 1 | 0,08 |
| (+)-Катехін (3,5,7,3',4'-пентагідроксифлаван-3-ол) | $C_{14}H_{15}O_6$ | 175–178 | +17,0 | 2 | 0,72 |

Таблиця 2

Результати вивчення біологічної активності сумарного поліфенольного комплексу БАР з листя винограду сорту Дабугі

| Умови дослідів | Доза, мг/кг | Ступінь ураження шлунка, $M \pm m$ | Противиразкова активність, % | Збільшення об'єму стопи через 4 год, $M \pm m$ | Антисудативна активність, % | Кількість корчів за 30 хв | Аналгетична активність, % |
|---------------------------------|-------------|------------------------------------|------------------------------|--|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Сумарний поліфенольний комплекс | 25 | $2,20 \pm 0,02$ | 45* | 2,9 ± 0,18 | 35,6* | $26,4 \pm 5,2$ | 56,3* |
| | 50 | | | 4,0 ± 0,3 | 11,2 | | |
| | 100 | | | 2,3 ± 0,2 | 48,9* | | |
| Метилурацил | 126 | 2,60 ± 0,02 | 35* | | | | |
| Аналгін | 50 | | | 2,5 ± 0,17 | 44,4* | 31,4 ± 5,4 | 48,1* |
| Ортофен | 8 | | | 2,2 ± 0,21 | 51,1* | 34,2 ± 3,78 | 43,4* |
| Контроль | — | 4,00 ± 0,04 | — | 4,5 ± 0,18 | — | 60,4 ± 6,72 | — |

*Відносно контролю при $p < 0,05$.

Встановлено, що досліджуваний поліфенольний комплекс має виражену противиразкову активність (45 %), що перевищує таку саму у дослідах з метилурацилом на 10 %.

Досліження протизапальної активності здійснювали на білих щурах масою 120–180 г на моделі гострого запалення, для відтворення якого використовували флогоген карагенін [14, 15].

Сумарний поліфенольний комплекс, що досліджувався, вводили перорально в дозах 25, 50 і 100 мг/кг за годину до субплантарного введення 1 % розчину карагеніну. Через 4 год (максимум розвитку набряку) вимірювали об'єм здорової та пораненої стопи тварини за допомогою механічного онкометра за А.С. Захар'євським [10].

Активність досліджуваного екстракту визначали за його здатністю зменшувати розвиток набряку порівняно з контролем і виражали у відсотках. Препаратами порівняння були ортофен та аналгін, які використовували в дозах 8 і 50 мг/кг відповідно.

Результати впливу сумарного поліфенольного комплексу з листя винограду сорту Дабугі і препаратів порівняння на ексудативні зміни в осередку запалення наведено в табл. 2.

Аналіз даних, поданих у табл. 2, показав, що використання зазначеного комплексу в дозах 25, 50 і 100 мг/кг дозволив встановити антиексудативну активність різного ступеня вираженості, яка знаходитьться в межах 11,2–48,9 %.

При використанні екстракту «Флавітін» в дозі 50 мг/кг не спостерігалося вираженої антиексудативної активності — вона становила 11,2 %. Дані щодо використання екстракту в дозі 25 мг/кг, свідчать про помірне інгібування гострих ексудативних виявів в осередку карагенінового запалення порівняно з контролем.

У дозі 100 мг/кг спостерігали стійку тенденцію пригнічення набряку до 48,9 %, що співвідноситься з активністю аналгіну та ортофену.

Одним із складових запальної реакції є біль [5]. Про аналгетичну активність сумарного поліфенольного екстракту в дозі 50 мг/кг судили за зміною порогу бульової чутливості у шурів масою 120–180 г на моделі, викликаній внутрішньоочеревинним введенням 0,75 % оцтової кислоти з розрахунку 1 мл/100 г маси тварин [13]. Ця модель дозволяє виявити аналгетичний ефект, пов’язаний з пригніченням біохімічних альгогенів: кінінів, простагландинів, біогенних амінів, виділення яких викликають оцтовою кислотою. У тварин під впливом останньої виникали корчі — судомні скорочення очеревинних м’язів, що супроводжувалися витягуванням задніх кінцівок і пригинанням спини. Досліджуваний рослинний комплекс і препарати порівняння вводили перорально за годину до індукції корчів.

Ефективність досліджуваних речовин у відсотках оцінювали за здатністю зменшувати кількість корчів (підрахунок вели протягом 30 хв) порівняно з контрольними тваринами.

Результати досліджень (табл. 2) вказують на виражену аналгетичну активність сумарного поліфенольного комплексу. Зазначений екстракт зменшував чутливість ноцирецепторів на хімічний подразнювач на 56,3 %. Препарати порівняння аналгін і ортофен зменшували кількість оцтових корчів на 48,1 та 43,4 % відповідно.

Таким чином, у рамках проведених експериментальних досліджень нами встановлена противиразкова, антиексудативна і аналгетична активність сумарного поліфенольного комплексу БАР, одержаного з листя винограду сорту Дабугі, і показана перспективність подальших поглиблених фармакологічних досліджень.

Висновки

1. Розроблено технологію отримання сумарного поліфенольного комплексу з листя винограду йорданського сорту Дабугі.

2. Виділено та встановлено структуру 11 флавоноїдних сполук: кемпферол, астрагалін, кемпферол-3-O-β-D-глюкопіранозид-7-O-β-D-глюко-піранозид, кверцетин, мірицетин, ізокверцитрин, кверцитрин, рутин, гіперозид, лютеолін, (+)-катехін.

3. В дослідах на тваринах вперше виявлено значну аналгетичну, антиексудативну та противиразкову активності сумарного поліфенольного комплексу БАР з листя винограду сорту Дабугі.

1. Барабай В.А. Растительные фенолы и здоровье человека. — М.: Наука, 1984. — 160 с.
2. Богор М.М. Язвенная болезнь. — Новосибирск: Наука, 1986. — 254 с.
3. Гарник Т.П., Вихминская И.Л., Исакова Т.И. // Фітотерапія в Україні. — 1998. — № 1. — С. 10–15.
4. Дикорастущие полезные растения России / Под ред. А.Л.Буданцева, Е.Е.Лесновской. — СПб., 2001.
5. Ермаков Б.С. Лесные растения в вашем саду. — М.: Экология, 1992.
6. Зупанец И.А., Яковleva Л.В. Отчет о НИР «Изучение специфической активности противоязвенного препарата примамета и специфической активности таблеток «Феррональ». (№ гос. регистрации 0188001/098). — Х., 1990. — 82 с.

7. Кисличенко В.С., Адель Ахмад Халиль Абујусеф, Король В.В. // Фізіологічно активні речовини. — 2001. — № 2(32). — С. 72—75.
8. Ковалев В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. — Х.: Прапор, вид-во НФАУ, 2000. — С. 226.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Х., 1997. — Т. 2. — 590 с.
10. Метод. рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ. — М., 1983. — 15 с.
11. Растительные лекарственные средства / Под ред. Н.П.Максютиной. — К.: Здоров'я, 1985. — С. 97.
12. Растительные ресурсы России и сопредельных государств. — СПб.: Мир и семья, 1995. — 571 с.
13. Тринус Ф.П., Клебанов Б.М., Мохорт Н.А. Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгизирующих и жаропонижающих веществ (методические рекомендации). — К., 1983. — 27 с.
14. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства. — К.: Здоров'я, 1975. — 240 с.
15. Шварц Г.Я., Собаев Р.Д. // Фармакология и токсикология. — 1982. — № 2. — С. 46—49.
16. Brune K., Lanz K. // Arzneimittel-Forsch. — 1984. — Vol. 34, № 9a. — P. 1060—1065.
17. Chatterjee A., Pakrashi S.Ch. // New Delhi: National institute of science communocation. — 1997. — Vol. 3. — 274 p.

Надійшла до редакції 22.04.2002.

*В.С.Кисличенко, Л.Н.Воронина, Адель Ахмад Халиль Абујусеф,
В.В.Король, О.И.Набока*

ВЫДЕЛЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ ЛИСТЬЕВ ВИНОГРАДА СОРТА ДАБУГИ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУММАРНОГО ПОЛИФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСА НА ИХ ОСНОВЕ

Разработана технология получения суммарного полифенольного комплекса из листьев винограда иорданского сорта Дабуги. Впервые выделены 11 flavonoidных соединений: кемпферол, астрагалин, кемпферол-3-O-β-D-глюкопиранозид-7-O-β-D-глюкопиранозид, кверцетин, мирицитин, изокверцитрин, рутин, гиперозид, лютеолин, (+)-catechin и установлена их структура. В исследованиях на животных впервые определена значительная аналгетическая, антиэксудативная и противоязвенная активность суммарного полифенольного комплекса БАВ из листьев винограда сорта Дабуги.

*V.S.Kislischenko, L.M.Voronina, Adel Achmad Chalil Abujusef,
V.V.Korol, O.I.Naboka*

EXCRETION OF FLAVONOIDS FROM LEAVES OF GRAPES OF DABUGI KIND AND INVESTIGATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF TOTAL COMPLEX ON THEIR BASIS

SUMMARY

We have developed the technology of reception of a total polyphenolic complex of grapes Dabugi from leaves of grapes of Dabugi kind. It has been allocated and established the structure of 11 flavonoidic connections: kempferol, astragalin, kempferol-3-O-β-D-glucopiranozid-7-O-β-D-glucopiranozid, kvercytin, miricetin, isokvercitrin, rutin, gypereozid, luteolin, (+)catechin. In researches on animals for the first time it has been determined significant analgetic and antiecsudot and anti-ulcer activity of total polyphenolic complex biologically active substaces (BAS) from leaves of grapes of Dabugi kind.

РЕДАКЦІЯ
«ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЖУРНАЛУ»
ЗАПРОШУЄ ДО СПІВПРАЦІ
РЕКЛАМОДАВЦІВ

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

У результаті сучасних фітохімічних та фармакологічних досліджень фенольних речовин ряду рослин створено ефективні лікарські засоби серцево-судинної, протизапальної, гастро- і гепатопротекторної дії, препарати для нефрології, корекції метаболічних процесів тощо. [4].

Захворювання шлунково-кишкового тракту поряд із захворюваннями серцево-судинної системи є найпоширенішими серед населення практично всіх країн світу. Поліфенольні сполуки рослинного походження відіграють важливу роль у гастроентерології, що пов'язано з їх високою фармакологічною активністю. Тому розробка лікарських препаратів на основі поліфенольних сполук рослинного походження є досить перспективним напрямком сучасної фармації [2].

Представником поліфенолів є альтан — природний комплекс, похідних елагової кислоти. Для розробки раціональних технологічних параметрів та режимів одержання таблеток альтану нами вивчено фізико-хімічні і технологічні властивості альтану порівняно з іншими поліфенольними речовинами. Як останні було досліджено танін (ДФ Х, с. 658) та комплекси поліфенолів, одержаних з листя скумпії звичайної (ГОСТ 4564-79) і листя сумаху дубильного (ГОСТ 4565-79) за відомою методикою [3].

Одержані результати показали, що досліджувані субстанції являють собою полідисперсні порошки бурого кольору зі слабким характерним запахом. Форма часток порошку ізодіаметрична у вигляді безформних брилок середнім розміром 100 мкм.

Усі порошки практично нерозчинні у хлороформі, ефірі, важко розчинні у етилацетаті, 95 % етиловому спирті, диметилформаміді, диметилсульфоксиді, воді.

Порівняння технологічних властивостей альтану, одержаного в лабораторних [3] і промислових умовах на базі ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» (Київ), виявило значні розбіжності у деяких показниках, що обумовлює корекцію при виборі складу допоміжних речовин в таблетках та удосконалення технології їх виготовлення (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика технологічних властивостей альтану, одержаного різними способами

| Параметри | Одиниці вимірювання | Альтан | |
|--------------------|---------------------|-------------------|------------------|
| | | лабораторні умови | промислові умови |
| Насипна маса | г/см ³ | 0,250 ± 0,003 | 0,50 ± 0,05 |
| Об'ємна густина | г/см ³ | 0,327 ± 0,002 | 0,70 ± 0,01 |
| Сипкість | г/с | 0,49 ± 0,04 | 1,34 ± 0,01 |
| Пресованість | Н | 10,78 ± 0,20 | 11,22 ± 0,14 |
| Сила виштовхування | Н | 490 ± 50,88 | 484 ± 24,12 |
| Вологовміст | % | 1,54 ± 0,04 | 3,30 ± 0,02 |

Альтан, одержаний у промислових умовах, має в 2,7 разу більшу сипкість, удвоє більшу насипну масу і об'ємну густину. Також збільшився вологовміст субстанції. Практично не змінилися пресованість і сила виштовхування таблеток з матриці.

Підвищення вологовмісту альтану може свідчити про утворення вологих мас та цементування таблеток у процесі зберігання, в результаті чого збільшиться час розпаду таблеток в шлунково-кишковому тракті. Високі значення вологовмісту вказують на необхідність покриття таблеток оболонкою, хоча субстанція і не відноситься до гігроскопічних речовин.

Порівняльні технологічні властивості поліфенольних комплексів наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Технологічні властивості поліфенольних сполук рослинного походження

| Параметри | Одиниці вимірювання | Альтан | Танін | Екстракт скумпії | Екстракт сумаху |
|--------------------|---------------------|------------|------------|------------------|-----------------|
| Насипна маса | г/см ³ | 0,50±0,05 | 0,48±0,04 | 0,46±0,01 | 0,52±0,04 |
| Об'ємна густина | г/см ³ | 0,70±0,01 | 0,66±0,02 | 0,68±0,01 | 0,72±0,04 |
| Сипкість | г/с | 1,34±0,01 | 0,85±0,02 | 0,80±0,02 | 0,76±0,01 |
| Пресованість | Н | 11,22±0,14 | 10,12±0,12 | 9,12±0,08 | 9,00±0,01 |
| Сила виштовхування | Н | 484±24,12 | 480±35,00 | 456±10,16 | 402±12,56 |
| Вологовміст | % | 3,30±0,02 | 3,60±0,04 | 3,88±0,06 | 3,44±0,02 |

Рослинні поліфенольні комплекси мають приблизно рівні технологічні параметри, хоча альтан значно відрізняється за сипкістю, яка у півтора рази більша, ніж у останніх субстанцій. За вологовмістом альтан також має певні переваги. Всі досліджувані рослинні поліфеноли мають низькі показники пресованості, і, як наслідок, високі значення сили виштовхування таблеток. Це дає змогу обґрунтувати склад допоміжних речовин при розробці таблеток.

Більшість таблетованих лікарських форм одержують методом вологої грануляції. Метод прямого пресування має низку переваг: більш економічний, не потребує додаткового обладнання, скорочує енерговитрати, підвищує продуктивність праці. Тому спочатку розробляли технологію таблеток-ядер альтану з виключенням стадії зволоження.

Для прямого пресування таблеткових мас необхідно, щоб останні мали високу сипкість і пресованість. Як допоміжні речовини використовували сухі зв'язуючі компоненти: крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, кальцію фосфат дизаміщений, глюкозу, цукор, лактозу і натрію гліколят крохмалю. Таблетки одержували двома способами: з попереднім сухим брикетуванням і без нього.

З одержаної таблеткової маси пресували таблетки-ядра середньою масою 0,1 г, діаметром 6 мм на таблетковому пресі НТМ і визначали параметри їх якості [1].

Попередній вибір допоміжних речовин прогнозує поліпшення технологічних характеристик мас для таблетування порівняно з порошком альтану. Значно поліпшенні такі параметри, як насипна маса (з 0,40 до 0,72 г/см³), а вологовміст має тенденцію до зниження.

Аналізуючи параметри технологічних характеристик таблеткової суміші та гранулятів слід відзначити, що вдалося поліпшити об'ємні характеристики суміші для таблетування порівняно з їх значеннями для альтану.

Порівнюючи параметри якості таблеток-ядер, поряд з задовільними значеннями розпаду таблеток-ядер і стійкістю до стирання ми встановили недостатню їх міцність. Тому подальше дослідження було спрямовано на поліпшення цього важливого критерію якості таблеток. З цією метою застосовували метод вологої грануляції.

Таким чином, з урахуванням фізико-хімічних і технологічних властивостей рослинні поліфенольні субстанції можуть бути використані як біологічно активні речовини для створення твердих лікарських форм при лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту.

Висновки

1. Вивчено фізико-хімічні і технологічні властивості альтану, одержаного в лабораторних і промислових умовах. Встановлено значну розбіжність у показниках субстанцій, що обумовлює потребу ретельного вибору допоміжних речовин.

2. Встановлено технологічні властивості поліфенольних комплексів альтану, таніну та екстрактів сумаху і скумпії. Показано, що за технологічними параметрами вони майже не відрізняються.

3. Порівняно з іншими альтан має кращі показники сипкості і вологовмісту.

1. Езерський М.Л. // Хим.-фармац. журн. — 1977. — № 8. — С. 98—114.
2. Ногаллер А.М. // Рос. журн. гастроентерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 4. — С. 74—78.
3. Пат. 16618 Україна. Способ одержання поліфенольного комплексу / О.П.Хеворост, М.Ф.Комісаренко, А.Г.Сербін та ін. (Україна). — Опубл. 29.08.97, Бюл. № 4.
4. Nawak N., Kuyawa K., Zademavski R. et al. // Fett Wiss. Yechnd. — 1992. — Vol. 94, № 4. — Р. 149—152.

Надійшла до редакції 26.03.2002.

E.V.Gladukh

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Изучены физико-химические и технологические свойства полифенольных комплексов альтана, танина, сумаха и скумпии. Показано, что альтан по сравнению с другими полифенолами имеет лучшие показатели сыпучести и влагосодержания, что позволяет прогнозировать вспомогательные вещества для создания таблетированных форм.

E.V.Gladukh

COMPARATIVE RATING OF POLYPHENOLIC BONDS OF A VEGETATIVE PARENTAGE

SUMMARY

The physical-chemical and technological properties of polyphenolic complexes altan, tannin, sumach and smoke tree. Is shown, that altan in comparison with other polyphenols has the best indexes of flowability both moisture content, that allows to predict (forecaste) aids for creation of the pelleted forms.



УДК 577.156.6:577.157.2:612.115

Д.В.СЕМЕНІВ, канд. мед. наук

Івано-Франківська державна медична академія

ВИВЧЕННЯ АНАБОЛІЧНОЇ ДІЇ ВОДОРОЗЧИННОЇ СУБСТАНЦІЇ АРОНІЇ

У науковій літературі є поодинокі дані про анаболічний ефект рослинних препаратів. Н.П.Тимофієв та А.А.Івановський [17] вивчали вплив великих доз екстракту, що вміщує екдистероїд, з підземної частини *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Ijin на приріст живої маси безпородних білих мишей. Були підібрані тварини із середньою масою 23,0—23,5 г, яким одноразово внутрішньом'язово вводили фізіологічний розчин з визначеною концентрацією 20-гідроксисеквізону. Через 30 діб піддослідні миші перевищували контрольних за масою на 10—12 %.

Р.М.Гаджієва та ін. [3] на підставі проведених досліджень повідомляють, що реальною альтернативою допінгам можуть стати препарати рослинного

© Д.В.Семенів, 2002

походження, які містять фітоекдистерони. Зокрема дуже перспективними щодо цього є препарати, що містять екдистен, виділений з коренів левзеї сафлоровидної (*Leuzea carthamoides* D.C.).

Ми звернули увагу на те, що деякі лікувально-профілактичні ефекти, які спостерігали фітотерапевти при застосуванні аронії, можна пояснити її анаболічною фармакологічною дією. Наприклад, хворі, які через відсутність ферментів пагано переносять молоко і молочні продукти, при лікуванні аронією протягом місяця швидко одужували і споживали молоко та молочні продукти без порушень перетравлення. Рослинні і тваринні білки, які викликали у деяких хворих алергічні прояви, при лікуванні аронією добре засвоювались і переставали викликати побічні реакції. Але в науковій літературі ми не знайшли даних про вивчення анаболічних ефектів препаратів аронії, особливо стандартизованих, тому і вирішили провести цю роботу.

Матеріали та методи дослідження

У роботі застосовано експериментальну модель навантаження тварин кристалічними амінокислотами та визначення у крові і тканині серця концентрації сечовини в окремі періоди її накопичення. Відомо, що концентрація сечовини відзеркалює ефективність метаболічних реакцій, пов'язаних з обміном білків, амінокислот та інших азотистих речовин [11, 18]. При надходженні великої кількості амінокислот, особливо незбалансованих пулів, у тканинах у великих кількостях накопичується сечовина — залишковий продукт азотистого метаболізму. За даними наукових робіт, найбільша кількість сечовини накопичується через 6 год після введення амінокислотного препарату. Через 12 год рівень сечовини різко падає. Для азотистого навантаження вводили внутрішньоочеревинно препарат з кристалічних амінокислот «Альвеzin новий» [9], який поряд з природними L-формами амінокислот має 50 % DL-форм, які гірше за своюються тваринним організмом, внаслідок чого має місце значне накопичення метаболічної сечовини. Приріст сечовини у сироватці крові і тканинах порівняно з нормальнюю (похідною) кількістю, яка вираховується у відсотках, відомий під назвою «інкремента сечовини» [6, 15], широко застосовується фахівцями для вивчення анаболічної дії амінокислот, азотистих препаратів для парентерального живлення, біологічно активних речовин [1, 4, 8, 10, 13]. Найбільша кількість сечовини під час азотистого навантаження визначається у тканинах, у сироватці крові її кількість набагато менша. Так, через 6 год після введення альвеzinу нового «інкремент сечовини» в сироватці крові не перевищував 110 %, у той час як «інкремент сечовини» тканин серця, печінки, м'язів за тих же умов перевищував 500 %, а «інкремент сечовини» мозку і нирок — 300 % [5—7]. Хімічний склад альвеzinу нового наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Хімічний склад амінокислотного препарату «Альвеzin новий», який застосовували як азотисте навантаження

| Назва амінокислоти | Концентрація, г/л | Назва амінокислоти | Концентрація, г/л |
|-------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|
| DL-аланін | 4,00 | DL-фенілаланін | 3,55 |
| Амінооцтовая кислота | 12,00 | DL-треонін | 1,80 |
| L-аргінін | 3,30 | DL-триптофан | 0,60 |
| DL-аспарагінова кислота | 1,20 | DL-валін | 2,50 |
| L-глутамінова кислота | 3,00 | Сорбітол | 100,00 г |
| L-гістидин | 0,60 | Na ⁺ | 35 ммол/л |
| DL-ізолейцин | 2,35 | K ⁺ | 25 ммол/л |
| L-лейцин | 1,55 | Mg ²⁺ | 2,5 ммол/л |
| L-лізін | 1,10 | CH ₃ COO ⁻ | 25 ммол/л |
| DL-метіонін | 2,00 | Cl ⁻ | 38 ммол/л |

Як видно з даних, наведених у табл. 1, альвеzin новий — це суміш 14 кристалічних амінокислот (з них 8 — незамінні), сорбіту та мінеральних добавок.

На відміну від поліаміну та інших амінокислотних сумішей альвеzin новий вміщує не тільки природні L-форми амінокислот, але і синтетичні DL-форми амінокислот. В 1 л препарату міститься 39,55 г амінокислот (5,5 г загального азоту).

Як і в раніше проведених дослідженнях [14], стандартизований за сухим залишком гідрофільну субстанцію аронії вводили щоранку у дозі 2 мл на 1 кг маси тіла шурів протягом 2 міс. Отже, препарат застосовували з лікувально-профілактичною метою. В перерахунку на людину з середньою масою тіла 70 кг ця доза дорівнює 140 мл.

Одержані цифрові дані (табл. 2) оброблені методом варіаційної статистики із застосуванням персонального комп'ютера за спеціальними програмами [2,12].

Таблиця 2

Вплив гідрофільної субстанції аронії при лікувально-профілактичному введенні на «інкремент сечовини» серцевого м'яза (наведено відсотки приросту концентрації сечовини)

| Групи піддослідних шурів | Статистичні показники | Проміжок часу після введення альвезину нового, год | |
|--|-----------------------|--|------------|
| | | 6 | 12 |
| Інтактні шурі | N | 10 | 10 |
| | M ± m | 542 ± 12,3 | 186 ± 10,1 |
| Шурі, яким протягом 2 міс. вводили стандартизовану гідрофільну субстанцію аронії у дозі 2 мл/кг маси | N | 10 | 10 |
| | M ± m | 426 ± 13,9 | 116 ± 6,0 |
| | P | < 0,001 | < 0,001 |

Результати та їх обговорення

Як видно з даних, наведених у табл. 2, у інтактних шурів, яким не вводили гідрофільної субстанції аронії, у серцевому м'язі «інкремент сечовини» через 6 год після введення альвезину нового становив $542 \pm 12,3\%$, а через 12 год — $116 \pm 6,0\%$. У шурів, яким протягом значного часу (2 міс.) вводили гідрофільну субстанцію аронії, можливості засвоєння амінокислот значно активизувалися. Це приводило до зниження «інкременту сечовини», при цьому воно було статистично вірогідним і становило через 6 год $426 \pm 13,9\%$ ($p < 0,001$) через 12 год — $116 \pm 6,0$ ($p < 0,001$).

Висновок

Встановлено, що застосування аронії з лікувально-профілактичною метою поліпшує засвоєння препарату з кристалічних амінокислот «Альвеzinу нового», склад якого відносно погано метаболізується, тому що в препараті є не тільки природні L-форми амінокислот, але й рацемати — DL-форми. Підвищення засвоєння амінокислотного препарату при введенні його у великій кількості на фоні курсового застосування аронії посилює активацію процесів засвоєння азоту або анabolічну дію. Не виключено, що в клінічних умовах введення аронії також буде підвищувати засвоєння тваринних білків та інших азотистих речовин, особливо в умовах патології та при аутоімунних порушеннях.

1. Байбарина Е.Н. // Педіатрія. — 1983. — № 2. — С. 28—29.
2. Вальвачев Н.И., Рижма М.И. Статистический метод в медицинской практике с применением микроЭВМ и персональных компьютеров. — Минск: Беларусь, 1989. — 112 с.
3. Гаджиева Р.М., Португалов С.Н., Панюшкин-Кондратьєва И.И. // Эксперим. и клин. фармакология. — 1995. — Т. 58, № 5. — С. 46—48.

4. Кремер Ю.Н., Витолиня С.П., Пупеле О.Я. и др. // Вопр. питания. — 1972. — № 1. — С. 47—51.
5. Кутняк В.П. // Зб. наук. праць ХХ ювілейної конференції молодих вчених Київської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України. — К., 1997. — С. 381—386.
6. Липкан Г.Н., Аношина М.Ю., Козинская О.К. // Тез. докл. II Укр. съезда гематологов и трансфузиологов. — К., 1980. — С. 302—303.
7. Липкан Г.Н., Вишневская Н.Г., Короткоручко А.Г. // Вопр. питания. — 1983. — № 3. — С. 70—71.
8. Липкан Г.Н., Левченко И.В., Магарламов А.Г. и др. // Тез. докл. II Всесоюзного съезда гематологов и трансфузиологов. — М., 1985. — С. 107.
9. Липкан Г.Н., Мадаян М.В., Осадцев И.В. и др. // Гематология и переливание крови. — К.: Здоров'я, 1990. — Вып. 25. — С. 41—44. — (Мед. библ. Б — 67537).
10. Липкан Г.Н., Навоян Ц.А., Сакун Т.Л. и др. // V науч.-практик. конф. изобретателей и предпринимателей «Наука и производство здравоохранению». — К., 1993. — Т. II. — С. 137, 138.
11. Медовар Б.Я. // Укр. біохім. журн. — 1978. — Т. 50, № 4. — С. 450—454.
12. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. — К.: Вищ. шк., 1991. — 271 с.
13. Пупеле О.А., Гром Н.П., Бабенко В.А. и др. // Вопр. питания. — 1972. — № 1. — С. 47—51.
14. Семенів Д.В. // Укр. кардіол. журн. — 1998. — № 9. — С. 68—70.
15. Терехов Н.Т., Липкан Г.Н., Повстяной Н.Е. и др. Парентеральное питание в хирургии. — К.: Здоров'я, 1984. — 192 с.
16. Тимофеев Н.П., Ивановский А.А. // Междунар. совещание по фитоэкстериодам. — Сыктывкар, 1996. — С. 133—134.
17. Усик С.В. // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. — 1977. — № 8. — С. 1199—1202.
18. Chen W.J., Onashi E., Kasai M. // Metabolism. — 1974. — № 23. — Р. 1117—1123.

Надійшла до редакції 21.09.2001.

Д.В. Семенив

ИЗУЧЕНИЕ АНАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВОДОРАСТВОРIMОЙ СУБСТАНЦИИ АРОНИИ

Изучено анаболическое действие водорастворимой субстанции аронии в условиях нагрузочной аминокислотной пробы альвеzinом новым и определения прироста концентрации мочевины в ткани сердца.

D.V. Semenyv

THE STUDY OF ANABOLIK ACTION OF ARONIA WATER-SOLUBLE SUBSTANCE

SUMMARY

This study presents the data of anabolik effect of aronia water-soluble substance in the conditions of aminoacids load by Alvesin new and determination increase of urea concentration in cardiac tissue.

УДК 615.035:616.12-007.42.615

*О.О. ЯКОВЛЕВА, д-р мед. наук, проф., К.Г. МАРЧЕНКО, аспірант,
В.К. СЄРКОВА, д-р мед. наук, проф.*

Вінницький державний медичний університет ім. М.І. Пирогова

КОМБІНОВАНА ПОТРІЙНА ТЕРАПІЯ ГІПЕРЛІПІДЕМІЙ ЛОВАСТАТИНОМ-КМП, ТЕКОМОМ ТА ТРИ-ВІ ПЛЮС ЯК ВІДОБРАЖЕННЯ ТАКТИКИ МНОЖИННОЇ МЕТАБОЛІЧНОЇ КОРЕНКЦІЇ АТЕРОСКЛЕРОЗУ

Первинна і вторинна профілактика атеросклерозу в Україні залишається на рівні, який не відповідає міжнародним науковим рекомендаціям з ряду причин: відсутні діагностичні ліпідні центри, уніфіковані методи діагностики порушень ліпідного гомеостазу, а також національні адаптовані програми з дієтичних рекомендацій, не реалізується контроль та пропаганда здорового

способу життя, а багаторічне використання гіполіпідемічних засобів економічно недоступне більшості населення.

Знайомство з опублікованими у 2001 р. останніми рекомендаціями III доповіді (АТР III) експертів Національної освітньої програми щодо холестерину (NCEP) у США переконують у тому, що профілактика атеросклерозу та ХС охоплює широке коло питань і повинна будуватися диференційовано. Сумніви практичних лікарів про користь агресивної ліпідознижувальної терапії виявляються необґрутованими при розгляді чітких критеріїв до її показань. Обґрунтування в АТР III інтенсивної холестеринзнижувальної терапії базується на обов'язковому врахуванні кількох груп факторів, але не виключає індивідуальної корекції для пацієнтів [6]. Принципові положення превентивної профілактики коронарного атеросклерозу базуються на оцінці індивідуального абсолютноого ризику, причому рівень загального холестерину (ХС) в ліпідограмі розглядається лише як один з його факторів. У дорослих (після 20 років) рівні загального ХС, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ та тригліцеридів (ТГ) повинні оцінюватися кожних п'ять років.

Фактори ризику включають наявність коронарної хвороби або інших клінічних проявів атеросклерозу і головні фактори ризику, відповідно до яких АТР III ідентифікує три категорії ризику, що і визначають цільові рівні ліпідкорегуючої терапії. Розрахунки ступенів ризику проводяться на основі шкали Фремінгема, яка включає головні фактори ризику — вік, загальний ХС, ХС-ЛПВЩ, рівень АТ, паління; додаткові фактори ризику, які охоплюють особливості способу життя (дієту, ожиріння, гіподинамію), рівень гомоцистеїну та глікемії, протромботичні та прозапальні фактори. Низка додаткових або випадкових факторів ризику, які не можуть категорично впливати на модифікацію рівня ХС, розглядається як завдання для їх клінічної корекції, але вони не визначають цільові рівні гіпохолестеринемічної терапії.

З урахуванням такого комплексного підходу АТР III конкретизує вимоги до цільової гіполіпідемічної терапії і поділяє цільові рівні відповідно до трьох категорій ризику у пацієнтів.

Перша категорія ризику (категорія найбільшого ризику):

— розрахунковий ризик перевищує 20 % за 10 років, тобто більше 20 пацієнтів із 100 за 10 років захворіють коронарною хворобою або матимуть її рецидиви (розрахунки проводяться за шкалою Фремінгема);

— у пацієнтів спостерігаються еквівалентні фактори ризику, які включають інші клінічні форми атеросклерозу (ураження периферійних артерій, аневризма абдомінальної аорти або каротидних артерій), цукровий діабет або численні фактори ризику.

Цільові установки для цього контингенту пацієнтів:

— одночасна з фармакологічною корекцією зміна стилю життя;

— цільовий рівень гіпохолестеринемічної терапії повинен досягти показників менше 100 мг/дл для ХС-ЛПНЩ.

Друга категорія ризику:

— розрахунковий ризик коронарної хвороби — 10—20 % за 10 років;

— наявність не менше двох з численних факторів ризику.

Цільові завдання:

— протягом двох місяців необхідно редукувати короткоспільні або пролонговані фактори ризику;

— при відсутності ефекту додати фармакотерапію і досягти цільового рівня для ХС-ЛПНЩ менше 130 мг/дл.

Третя категорія ризику:

— розрахунковий ризик коронарної хвороби 0—10 % за 10 років;

— за наявності 0—1 фактора ризику можна не користуватися шкалою Фремінгема.

Цільові завдання:

- звільнитися від пролонгованих факторів ризику;
- за відсутності ефекту цільовий рівень для ХС-ЛПНЩ має бути менше 160 мг/дл.

Метаболічний синдром як поєднання факторів ризику є вторинною ціллю (мішеню) ризик-зменшувальної терапії після первинної мішені, а саме рівні ХС-ЛПНЩ.

Для вторинної профілактики коронарної хвороби або її еквівалентів пропонується оптимальний цільовий рівень ХС-ЛПНЩ менше 100 мг/дл як з головними, так і з еквівалентними факторами ризику. При госпіталізації хворих з гострими коронарними синдромами або для хірургічної судинної корекції визначення ліпідного спектра має проводитися в перші 24 год, для необхідної ліпіднижувальної терапії у процесі реабілітації і наступного контролю — через 12 тижнів. Розпочинати ліпіднижувальну терапію рекомендується при вихідному рівні ХС-ЛПНЩ більше 130 мг/дл (АТР III). Препаратаами вибору повинні бути статини, секвестранти жовчних кислот або нікотинова кислота [4, 6].

Ці рекомендації відзеркалюють множинність патогенетичного каскаду атеросклерозу, де обмеження цільових рівнів фармакотерапії тільки параметрами ХС звужує розуміння складної багатоступінчастої ієрархії синтезу ліпідів в організмі і залишає в тіні інші шляхи оптимізації ліпідкорегуючої терапії, які торкаються якраз біохімічних взаємозв'язків між фракціями ліпідів, жирних кислот (ЖК) і ліпідно-перекисного балансу.

Виходячи з вищевикладеного, ми поставили собі за мету обґрунтувати ефективність та безпеку оптимізації гіполіпідемічної терапії шляхом впливу на множинні мішені патогенезу атеросклерозу при комбінації Ловастатину-КМП з додатковими метаболічними коректорами.

Матеріали та методи дослідження

Спостереження проведено в амбулаторних умовах після верифікації клінічного діагнозу в кардіологічному відділенні обласної лікарні ім. М.І.Пирогова. Критеріями включення у дослідження були клінічно доведені прояви коронарного атеросклерозу (ішемічна хвороба серця, постінфарктний кардіосклероз, гіпертонічна хвороба), вік — 40—65 років, критеріями виключення — тяжкі порушення церебрального кровообігу, цукровий діабет, недостатність кровообігу ІІа—ІІІ стадії, застосування гіполіпідемічних препаратів інших груп до запрошення хворих до участі у дослідженні.

Біохімічний спектр ліпідограм виконували після 12—14-годинного голодування на базі біохімічної лабораторії НДЦ ВДМУ згідно із загальноприйнятими у біохімії ліпідів методами.

Схеми гіполіпідемічної терапії включали монотерапію текомом (АТ «Київський вітамінний завод») в дозі 1 г двічі на добу — ранком і ввечері під час прийому їжі; подвійну терапію текомом і ловастатином-КМП (ВАТ «Київмедпрепарат»). Ловастатин-КМП додавали в дозі 20 мг одноразово ввечері після їди; потрійну комбіновану терапію текомом, ловастатином-КМП і ТРИ-Ві ПЛЮСом (Сагмел, США) одноразово вранці.

Теком — препарат поліненасичених ЖК, отриманих з морських риб, який включає до 45 % суміші ейкозапентаенової та докозагексаенової кислот класу омега-3 ($n = 3$) та 0,5 мг токоферолу [3].

ТРИ-Ві ПЛЮС — це антиоксидантний комплекс вітамінів С, Е, бета-каротину та мікроелементів у дозах, що відповідають добовій потребі людини, збагачений цинком. Термін терапії з повторним контролем клінічного та біо-

хімічного профілю становив чотири тижні. Результати вивчення ефективності ловастатину-КМП при монотерапії опубліковано раніше [5].

Результати та їх обговорення

При отриманні ліпідограм крові привертало увагу те, що 25—40 % хворих мали спектри ліпідів, які відповідали цільовому «коридору» для ХС — 4,1—5,2 мМоль/л, тобто були в рамках консервативних, але не агресивних підходів, не вимагали корегуючої терапії. Вони включені в табл. 1 та 2 (хворі без порушень ліпідного обміну) для порівняння. Середні вихідні параметри загального ХС у групах гіполіпідемічної фармакотерапії відповідали критеріям помірної та високої гіперхолестеринемії.

Ізольована терапія текомом характеризувалася неоднозначними впливами на ліпідний спектр крові: достовірним зниженням загального ХС, підвищеннем рівня ХС-ЛПВЩ, загальних фосфоліпідів (ФЛ) та зниженням індексу атерогенності (табл. 1, рис. 1). Найбільш переконливим результатом можна вважати зменшення індексу жорсткості (ХС/ФЛ). Патофізіологічні наслідки такої динаміки відбуваються у зниженні мікров'язкості ліпідів клітинних мембрани, відповідно, у збереженні активності так званих віскозотропних ферментів (опосередковано залежних від мікросередовища в мембрани): Na^+ , K^+ -АТФази, Ca^{2+} -АТФази, аденилатциклази, цитохромів та інших ферментів, а також у продовженні життя клітин, збереженні їх реакції на сигнали із зовнішнього середовища та передачу інформації всередину клітин. Якраз цей аспект впливу ненасичених ЖК дає найбільшу позитивну дію і виправдовує застосування цих препаратів, оскільки за ефективністю безпосередньо гіпохолестеринемічної дії вони поступаються статинам.

До сумнівних ефектів текому слід віднести тенденції до приросту фракції ЛПНЩ, тригліциридів, ФЛ, що може бути пояснено додатковим введенням в організм жиру. Протиріччя властивостей препаратів або дієт із збільшенням ненасичених жирів зменшується у міру отримання наслідків доказової медицини. В рекомендаціях АТР III насычені жири можуть становити лише 7 % загальної їх кількості, яка досягає 25—35 %, тоді як ненасичені жири пригнічують рівні гіпертригліциридімії і збільшують ХС-ЛПВЩ [6]. Перспективи впровадження ненасичених ЖК класу n-3 все більше підтверджуються.

В італійському рандомізованому відкритому дослідженні у 11 324 пацієнтів після інфаркту міокарда (ІМ) доведено, що низькі дози риб'ячого жиру вірогідно знижували кумулятивну частоту смертей від усіх чинників, нефатального ІМ та нефатальних нападів коронарної хвороби (на тлі аналізу первинних крапок). Для вторинних крапок також підтверджено сприятливий вплив 875 мг риб'ячого жиру (вміст 850—882 мг ейкозапентаенової та докозагексаенової кислот). Встановлено зниження летальності, але не кількості нефатальних ІМ протягом 3,5 року спостереження. Вітамін Е (300 мг/добу) не виявляв профілактичного захисту (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell 'Infarto Miocardio (GISSI) [9].

Підтвердженням того, що не лише рівень ХС забезпечує більш якісні прогнози, свідчать спостереження в популяції, що вживала середземноморську дієту: у хворих після ІМ протягом 27 міс. спостереження відмічено зменшення летальності на 70 %, причому позитивний вплив дієти спостерігався раніше, ніж динаміка летальності при фармакотерапії [11].

Дані про зниження загальної та кардіальної летальності у хворих з вторинною профілактикою коронарної хвороби наводять норвезькі дослідники: високий вміст в дієті олеїнової (18:1n-9) та альфа-ліноленової кислот (18:3n-3) і риб'ячого жиру, продуктів, подібних вегетаріанським, забезпечує такий захист

[7]. На думку датських авторів, збільшення впровадження п—3 ЖК риб'ячого походження реально пов'язано з рівнем здоров'я та економіки через зниження ризику IХС та раптової смерті. Жири риб можуть бути рекомендовані як здоровим у популяції, так і хворим з високим ризиком IХС або її доказами. Концентрати з риб'ячого жиру не слід рекомендувати в популяції, але вони обов'язкові у хворих після ІМ та при гіпертригліцеридемії [8].

Отже, наші завдання щодо впровадження текому для гіполіпідемічної терапії відповідають міжнародним підходам. У продовження дослідження стосовно підвищення цього ефекту нами вивчався вплив подвійної терапії. Дійсно, подвійна терапія теком + ловастатин-КМП більшою мірою підтвердила отримані зміни: гіпохолестериновий ефект становив 25 %, спостерігалося зменшення агресивної фракції ЛПНЩ на 14,87 % без приросту тригліцеридів, більш виражене зменшення індексу атерогенності і тенденція до зниження індексу жорсткості (табл. 1, рис. 1).

Таблиця 1

Динаміка ліпідограм крові при комбінованій терапії у хворих ішемічною хворобою серця та гіпертонічною хворобою

| Групи обстежених хворих | Загальний ХС, мМоль/л | ХС-ЛПВЩ, г/л | ЛПНЩ, г/л | Тригліцериди | Загальні фосфоліпіди | ХС/ФЛ індекс жорсткості | Індекс атерогенності |
|--|-----------------------|--------------|-----------|--------------|----------------------|-------------------------|----------------------|
| Хворі без порушень ліпідного обміну | | | | | | | |
| (n = 25) | 4,78±0,15 | 1,69±0,97 | 4,74±0,32 | 1,54±0,35 | 2,12±0,13 | 0,85±0,05 | 3,05±0,24 |
| Монотерапія | | | | | | | |
| Теком (n = 22) | | | | | | | |
| до | 6,68±0,15 | 1,35±0,22 | 6,03±0,28 | 2,29±0,22 | 2,57±0,14 | 1,046±0,048 | 3,925±0,525 |
| після | 6,61±0,20 | 1,46±0,36 | 6,79±0,40 | 2,68±0,36 | 3,28±0,27 | 0,744±0,047 | 3,237±0,391 |
| динаміка, % | -10,03 | +8,15 | +12,67 | +16,69 | +27,81 | -28,88 | -17,52 |
| P | <0,02 | | <0,2 | | <0,05 | <0,001 | <0,1 |
| Ловастатин-КМП+ | | | | | | | |
| Теком (n = 15) | | | | | | | |
| до | 7,88±0,56 | 1,64±0,15 | 7,36±0,44 | 2,73±0,45 | 3,11±0,12 | 0,993±0,08 | 4,250±0,54 |
| після | 5,91±0,32 | 1,70±0,20 | 6,27±0,46 | 2,71±0,53 | 2,84±0,22 | 0,819±0,051 | 2,864±0,491 |
| динаміка, % | -25,0 | +3,25 | -14,87 | -0,99 | -8,65 | -17,48 | -32,62 |
| P | <0,01 | | <0,1 | | | <0,1 | <0,1 |
| Ловастатин-КМП+ | | | | | | | |
| Теком+ТРИ-Ві ПЛЮС | | | | | | | |
| (n = 15) | | | | | | | |
| до | 7,46±0,38 | 1,14±0,15 | 6,91±0,42 | 2,99±0,42 | 3,12±0,21 | 0,987±0,086 | 6,502±0,994 |
| після | 5,82±0,49 | 1,73±0,16 | 5,54±0,48 | 1,98±0,20 | 2,59±0,24 | 0,810±0,063 | 2,970±0,443 |
| динаміка, % | -21,91 | +51,62 | -19,85 | -33,83 | -16,87 | -17,98 | -54,34 |
| P | <0,02 | <0,02 | <0,05 | <0,05 | <0,2 | <0,2 | <0,01 |

Однак максимально виражена позитивна динаміка спостерігалася в умовах потрійної терапії теком + ловастатин-КМП + ТРИ-Ві ПЛЮС: зниження загального ХС від початкового рівня досягло 21,91 %, ЛПНЩ — 19,85 %, тригліцеридів — 33,83 %, індексу атерогенності — практично вдвое (табл. 1). Найбільш значущим позитивним зрушенням можна вважати достовірний приріст ХС-ЛПВЩ на 51,62 % (рис. 1).

У той саме час проведений аналіз динаміки ліпідограм виявляється недостатнім, тому що будь-які зміни як у кількісних рівнях ліпідів, так і в їх якісному складі, залежному від ступеня ненасиченості ЖК, можуть виявитися відмінними від очікуваних. Дійсно, більш поглиблений підхід до оцінки ліпід-

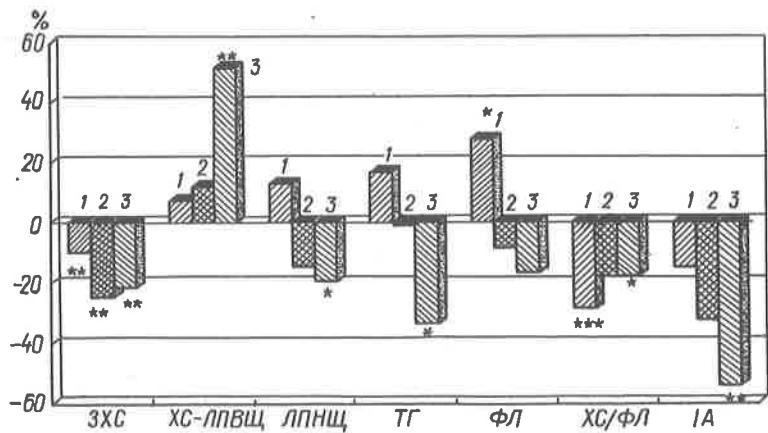


Рис. 1. Динаміка ліпідограми крові при комбінованій терапії:
1 – теком, 2 – теком+ловастатин КМП, 3 – теком + ловастатин + ТРИ-Ві ПЛЮС

но-перекисного дисбалансу підтверджує, що несприятливим може виявиться поєднання теком—ловастатин-КМП (табл. 2, рис. 2). Раніше, якраз при проведенні подвійної терапії, нами було відмічено неоднорідність отриманих результатів у окремих хворих, коли у деяких із них спостерігали активацію перекисного окиснення ліпідів [2]. Кількісні середні параметри при подвійній терапії (табл. 2) характеризуються достовірним підвищеннем рівня МДА крові, гідроперекисів, ступеня окисненості ФЛ (відношення МДА/ФЛ) і спонтанного ПОЛ. Пояснити це можна тим, що, по-перше, додаткове надходження в організм ненасичених ЖК у складі текому збільшує кількість субстратів для утворення первинних продуктів ПОЛ (гідроперекисів) і вторинних продуктів МДА, що можна порівняти з підкиданням дров в окиснювальне «багаття»; по-

Таблиця 2

Динаміка параметрів ліпідно-перекисного дисбалансу при комбінованій терапії у хворих ішемічною хворобою серця та гіпертонічною хворобою

| Групи обстежених хворих | Малоновий діальгід, мМоль/л | Гідроперекиси (одиниці оптичної щільнності) | | Індекс МДА/ФЛ Індекс окисненості | Спонтанне перекисне окиснення |
|---|-----------------------------|---|------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| | | λ 233 нм | λ 272 нм | | |
| Хворі без порушень ліпідного обміну (n = 25) | 2,78±0,29 | 1,98±0,77 | 0,38±0,09 | 1,395±0,356 | 4,28±0,56 |
| Монотерапія текомом (n = 22) | | | | | |
| до | 2,89±0,46 | 4,63±0,57 | 0,87±0,18 | 1,178±0,177 | 2,84±0,39 |
| після | 2,46±0,30 | 4,57±0,70 | 0,76±0,09 | 0,834±0,093 | 2,88±0,33 |
| динаміка, % | -15,04 | -1,22 | -12,86 | -29,18 | +1,37 |
| P | | | | < 0,1 | |
| Ловастатин-КМП + теком (n = 15) | | | | | |
| до | 2,46±0,28 | 2,70±0,37 | 0,50±0,11 | 0,770±0,113 | 3,74±0,39 |
| після | 4,12±0,70 | 3,20±0,53 | 0,59±0,09 | 1,672±0,344 | 5,52±0,86 |
| динаміка, % | +67,48 | +18,52 | +15,75 | +117,1 | +47,36 |
| P | < 0,05 | | | < 0,02 | < 0,1 |
| Ловастатин-КМП + теком + ТРИ-Ві ПЛЮС (n = 15) | | | | | |
| до | 5,88±0,60 | 3,31±0,51 | 0,50±0,07 | 2,107±0,325 | 7,35±0,76 |
| після | 4,18±0,74 | 3,03±0,29 | 0,49±0,08 | 1,523±0,351 | 4,95±0,92 |
| динаміка, % | -28,91 | -8,46 | +2,04 | -27,72 | -32,65 |
| P | <0,05 | | | <0,1 | <0,05 |

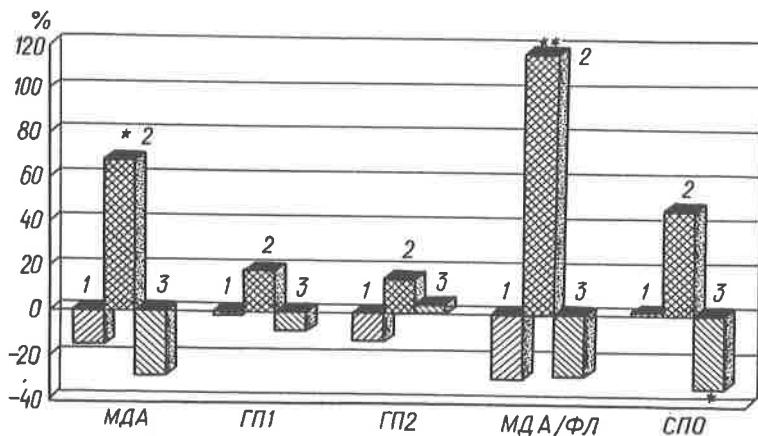


Рис. 2. Перекисний дисбаланс:

1 – теком, 2 – теком+ловастатин КМП, 3 – теком + ловастатин КМП + ТРИ-Ві ПЛЮС

друге, більш виражений вплив (адже монотерапія текомом не викликала таких порушень) може призвести до залежного від статинів зниження синтезу ендогенного убіхіону Q10 – важливого антиоксиданта, синтез якого блокується на рівні мевалонової кислоти, так само як і синтез ХС. Убіхіон Q10 захищає агресивну фракцію ЛПНЩ від окиснення і, навпаки, підвищено чутливість ЛПНЩ до окиснення можна вважати окремим фактором атеросклерозу [1].

Очевидно, що найбільш адекватним принципом терапії може бути якраз потрійна терапія з включенням антиоксидантного комплексу вітамінів. Оптимальний захист на тлі цієї терапії супроводжувався зниженням рівня МДА на 28,91 %, спонтанного перекисного окиснення – на 32,65 %, гідроперекисів – на 10 % та індексу окисненості ФЛ – на 27,72 % (табл. 2, рис. 2).

Теоретично прогнозований і очікуваний нами розвиток перекисного дисбалансу при терапії статинами на основі їх механізму дії підтверджений нами на біохімічному рівні, причому як у цьому дослідженні при комбінованій по-двоїній та потрійній терапії, так і раніше при комбінованій терапії ловастатином-КМП з іншим антиоксидантам – предукталом [2]. Аналогію знаходимо в коригуючій дії вітамінів С (1,0 г) та Е (800 ОД) на ефекти маслинової олії: остання в дозі 50 г збільшувала рівень тригліциридів і зменшувала ендотелій-залежну вазодилатацію порівняно, навпаки, з позитивними ефектами лососини [10].

Висновок

Встановлено, що терапія ловастатином-КМП в поєднанні з антиоксидантами виявляється більш ефективною, ніж гіполіпідемічний ефект кожного з цих препаратів зокрема.

Проведені нами дослідження ще раз підтверджують, що атеросклероз – багатофакторне захворювання, а метаболізм холестерину залежить від різних механізмів. Тому лікування атеросклерозу не може бути забезпечено універсальним препаратом. Про це свідчать і світові підходи до комплексних програм його профілактики. Запропонована нами потрійна комбінована терапія (ловастатин-КМП + теком + ТРИ-Ві ПЛЮС) може бути основою для подальшого поглиблленого аналізу впливу гіполіпідемічної терапії на численні етапи та мішені атеросклерозу.

1. Денисова Д.В., Рагино Ю.И., Завьялова Л.Г. и др. // Кардиология. – 2001. – № 11. – С. 43–47.
2. Марченко К.Г. // Фармац. журн. – 2001. – № 3. – С. 95–99.
3. Омега-3 ПНЖК. Новый лекарственный препарат Теком // Под ред. Ю.И.Фещенко и В.К.Гаврилюка. – К., 1996. – 124 с.

4. Шелест А.Н. // Укр. мед. альманах. — 2001. — Т. 4, № 1. — С. 182—185.
5. Яковлева О.О., Серкова В.К., Марченко К.Г. // Фармац. журн. — 2000. — № 2. — С. 91—97.
6. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 2486—2497.
7. Johnson L.K., Hjermann I., Tonstad S. // Tidsskr Nor Laegeforen. — 2001, Mar. — Vol. 121, № 9. — P. 1092—1098.
8. Schmidt E.B., Skou H.A., Christensen J.H. et al. // Public Health Nutr. — 2000. — Vol. 3, № 1. — P. 91—98.
9. Stone N.J. // Curr. Cardiol. Rep. — 2000, Sep. — Vol. 2, № 5. — P. 445—451.
10. Vogel R.A., Corretti M.C., Fisher A.B. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 33, Suppl. A. — P. 296A.
11. Wasling C. // Br. J. Nurs. — 1999, Oct. — 8 (18). — P. 1239—1248.

Надійшла до редакції 24.04.2002.

О.А.Яковлева, К.Г.Марченко, В.К.Серкова

КОМБИНИРОВАННАЯ ТРОЙНАЯ ТЕРАПИЯ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ ЛОВАСТАТИНОМ-КМП, ТЕКОМОМ И ТРИ-ВИ ПЛЮС КАК ОТРАЖЕНИЕ ТАКТИКИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В клинических наблюдениях изучена эффективность и безопасность Текома как препарата для монотерапии, затем комбинации Теком + ловастатин-КМП и Теком + ловастатин-КМП + ТРИ-Ви ПЛЮС (как антиоксидантного комплекса) в течении четырех недель. Липидный спектр крови исследовали у пациентов четырех групп, у которых документирована ИБС. Результаты лечения доказали гипохолестеринемический эффект, который был более оптимальным у пациентов, получавших тройную комбинированную терапию. У них же были более высокие результаты при оценке липидно-перекисного дисбаланса.

O.A.Jakovleva, K.H.Martchenko, V.K.Serkova

COMBINATION OF HYPOLIPIDEMIC DRUGS LOVASTATINE-KMP, TECOM AND TRI-Vi PLUS AS VARIANT OF METABOLIC CORRECTION OF ATHEROSCLEROSIS

SUMMARY

Clinical experiments were made to determine therapy effectiveness and safety of as monotherapy Tecom then the combinations of Tecom + Lovastatin-KMP and Tecom + Lovastatin-KMP + TRI-Vi PLUS as antioxydantive complex, for 4 weeks. Lipid spectrum of blood was examined from 4 groups of patients whose documented IHD. The results of treatment showed hypocholesterolemic effects, but this was optimum for the patients whose used three drugs. They have more optimum results to lipid peroxydation also.

До відома читачів!

*Повідомляємо, що редакція журналу нині розміщується
в КМАПО ім. П.Л.Шупика за адресою:
04112, Київ-112, вул. Дорогожицька, 9, кімната 47, те-
лефон/факс 205-49-19.*

*Поштова адреса редакції до 2003 року лишається без змін:
01032, м. Київ-32, а/с 192, Редакції «Фармацевтичного журналу»*

ДИФЛЮЗОЛ®

- Висока ефективність під час лікування вагінального кандидозу
- Швидкий клінічний результат із низьким відсотком рецидивів
- Мінімальний ризик побічних ефектів
- Зручний режим дозування
- Доступна ціна

Раджу...
Зручно...
Швидко...
Ефективно...



ВАТ “КІЇВМЕДПРЕПАРАТ”

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139,
тел./факс: (044) 216-3184, 216-1474.
E-mail: sales@kievmedpreparat.com
www.kievmedpreparat.com

КАПОТІАЗИД®-КМП

- Швидкий і тривалий антигіпертензивний ефект
- Ефективне лікування гіпертензії завдяки синергізму дії
- Комплексний вплив на основні ланки патогенезу гіпертензії
- Зручні та прості схеми застосування

Реєстраційне посвідчення № Р.12.01/04135 від 27.12.01.

Гармонійна дія

Гідрохлортиазид

50 мг

12,5 мг

Каптопріл

Capothiazide-KMP
20 таблеток
КАПОТІАЗИД-КМП
Склад: каптопрілу 0,050 г
гідрохлортиазиду 0,0125 г

Комбінований
препарат для лікування
артеріальної гіпертензії