

ISSN 0367-3057

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ



З новим роком  
Різдвом христовим!

6 · 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, професор (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, д-р фармац. наук, професор, Б.С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, академік АТК України, Р.С. КОРИНЮК, 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. ЛОЗИНСКИЙ, 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. ЧЕРНІХ, 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. ВЕТЮГНЕВА, 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, О.І. РУДЕНКО, 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 та рада журналу  
щиро вітають члена редколегії  
ВОЛОДИМИРА АНТОНОВИЧА ЗАГОРІЯ  
з присудженням йому наукового ступеня  
доктора фармацевтичних наук  
і присвоєнням вченого звання професора  
та бажають здоров'я і подальших творчих успіхів*

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

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

## № 6

Двомісячний  
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНІЙ 1928 р.

ЛИСТОПАД—ГРУДЕНЬ

2002 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

## ЗМІСТ

### МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ У ФАРМАЦІЇ

Лівень О.П. Зарубіжний досвід застосування фармакоекономічного аналізу при встановленні цін на лікарські засоби. ....	3
Заліська О.М. Фармакоекономічний аналіз використання целебрексу та інших нестепорійних протизапальних засобів для лікування ревматоїдного артриту в Україні. ....	7
Громовик Б.П., Іванюшко В.Л., Тарнавський М.М., Хим'як В.Ф. Дослідження процесу забезпечення хірургічних втручань наркозними засобами. ....	13
Паршина Н.І., Ветютнєва Н.О. Система управлінської документації в територіальній державній інспекції з контролю якості лікарських засобів. ....	21
Толочко В.М., Кацара І.А. Методичні підходи до нормування площ виробничих приміщень аптечних баз (складів). ....	26

### ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ В УКРАЇНІ

Осташук Т.Я. Диференційований підхід до подання інформації про лікарські засоби у медичних та фармацевтичних періодичних виданнях. ....	30
---	----

### ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Мешковський А.П. Про документи ВООЗ у сфері лікарського забезпечення. ....	35
--	----

### НА ДОПОМОГУ ПРОВІЗОРУ

Звартау Е.Е., Карпов О.І. Роль провізорів у попередженні тяжких ускладнень симптоматичного лікування гострих респіраторних захворювань. ....	39
Білоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Взаємодія лікарських препаратів з їжею. ....	42

### ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Матійчук В.С., Мартяк Р.Л., Обушак М.Д., Василишин Р.Я. Синтез аналогів фенікаберану з арильними замісниками. ....	45
--	----

Мартюшова В.М. Вплив полівінілпіролідону на вивільнення атенололу з модельних таблеток. ....	51
--	----

Козир Г.Р., Тихонов О.І., Живора Н.В. Вивчення структурно-механічних властивостей гелів з препаратом прополісу. ....	53
--	----

Гладух Є.В. Вивчення фізико-хімічних властивостей мазі альтанової. ....	57
---	----

Давтян Л.Л. Розробка методів технологічного контролю стоматологічних плівок «Трикален». ....	60
--	----

Сур С.В. Методологія оцінки якості рослинних лікарських засобів на підставі результатів, одержаних за допомогою сучасних аналітичних методів. ....	64
--	----

Донченко Н.В., Чуєшов В.І., Рибачук Д.В. Розробка складу і технології гранул на основі природного цеоліту під умовною назвою «Планталіт». ....	71
--	----

Науменок Л.Г. Дослідження стабільності високоефективного ін'єкційного препарату для лікування епілепсії. ....	76
---	----

Флюнт І.С., Грінченко Б.В., Попович І.Л. Імуномодулюючі ефекти фітоадаптогенів «Бальзам Кримський» та «Настойка женьшеню» на фоні бальнеотерапії на курорті «Трускавець». ....	80
--	----

Фурса М.С., Коротаєва М.С., Горохова Т.А. Дослідження елементного складу листя багна звичайного, що зростає у північних областях Європейської частини Росії. ....	84
---	----





Гонтова Т.М., Хворост О.П., Сербін А.Г. Анатомічна будова пагонів рослин роду ліщи- на (Corylus L.).....	86
Щербак О.В. До розрахунку добової потреби в екзогенному інсуліні у хворих на цукро- вий діабет.....	88
Бойко А.І. Шляхи оптимізації лікарського забезпечення хворих діабетом. Повідом- лення І. ....	91

## ЮВІЛЕЙ

До 75-річчя Євгена Єрмолайовича Борзунова .....	101
До ювілею Олексія Павловича Лазарєва.....	102

Авторський покажчик статей, опублікованих у «Фармацевтичному журналі» за 2002 рік. ... 103

## Do vіdoma autorіv!

**Адреса редакції: 04112, м. Київ-112,  
вул. Дорогожицька, 9, кімната 47.  
Тел./факс (044) 205-49-19.**

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

Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України

**Засновники: 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 «Укрсоцбанк», Київ, МФО 322090, ЄДРПОУ 02473139. Тел. 216-18-29.  
Валютний р/р у доларах США 26008284001605 Печерська філія АКБ «Укрсоцбанк», Київ,  
МФО 322090, ЄДРПОУ 02473139. Для покриття витрат по виданню «Фармацевтичного журналу».  
01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б.

**Фармацевтичний журнал № 6, листопад—грудень, 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 Т.К. Семенюк. Коректор В.С. Дубок

Здано до набору 12.11.2002. Підписано до друку 16.12.2002. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1.  
Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 11,33. Зам. 2-3118.

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 338.5:615.2/3

О.П.ПІВЕНЬ, канд. фармац. наук

Державний науковий центр лікарських засобів

## ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ ПРИ ВСТАНОВЛЕННІ ЦІН НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

В останні роки у багатьох країнах світу значного розвитку набула фармакоекономіка — новітня розробка у стратегії стримування витрат охорони здоров'я. Результати досліджень фармакоекономічного аналізу широко використовуються для обґрутування включення препаратів у переліки відшкодування їх вартості, а також як основний інструмент контролю цін на лікарські засоби і стримування загальних витрат на їх придбання. Використання стратегії контролю ціноутворення на основі фармакоекономіки значною мірою пов'язано зі здатністю фармацевтичних фірм впливати як на рівень прописування, так і на рівень встановлення цін на препарати [10]. Фармакоекономіка є могутнім інструментом, що дозволяє продемонструвати, як сучасні лікарські засоби можуть знизити витрати на лікування, незважаючи на обґрутування більш високої ціни, пов'язаної з перевагою в терапевтичній ефективності, нешкідливості тощо. У фармацевтичній промисловості найширше використання результів фармакоекономічного аналізу пов'язано з прийняттям рішень у ціноутворенні і проведенням оптимальної цінової політики (встановленням цін) відносно лікарських засобів.

Розвиток фармакоекономічної науки в ряді зарубіжних країн наочно вказує на зростання потреби в таких дослідженнях. Уперше стандарти (керівництво) фармакоекономічного аналізу було розроблено і впроваджено в Австралії та Канаді. Хоча дотримання викладених у стандартах правил не є суверо обов'язковим, однак законодавчо прийнято рекомендації по використанню результатів фармакоекономіки для державних систем охорони здоров'я: лікарський засіб не може бути дозволений для застосування, якщо він не має економічної ефективності. У цих країнах використання результатів фармакоекономічного аналізу рекомендується як для обґрутування включення нових препаратів у формуляр, так і для встановлення та контролю цін на лікарські засоби. У Канаді як економічна оцінка використовується вартість лікування. Ціна на новий препарат, що підлягає відшкодуванню, обмежується до рівня, при якому витрати на лікування ним будуть не вищими, ніж для подібних лікарських засобів відповідної фармакотерапевтичної групи. Підприємства фармацевтичної промисловості Австралії відповідно до прийнятого стандарту з 1991 р. подають результати фармакоекономічного аналізу у Фармацевтичний комітет з питань пільг (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee — PBAC), який на основі порівняльного аналізу ефективності, безпеки й економічної доцільності дає рекомендації Міністерству охорони здоров'я, які лікарські препарати потрібно включати у переліки препаратів для забезпечення населення при дотриманні принципів загальної доступності і відшкодування витрат. З 1993 р. встановлення цін на нові препарати, що субсидуються Програмою посібників на ЛЗ, здійснюється з урахуванням клінічної та економічної ефективності. Також ура-

ховуються інші споживчі властивості препаратів: термін придатності і дата його закінчення, умови зберігання тощо [1, 2, 6, 13].

Якщо в Австралії та Канаді застосування фармакоекономічного аналізу для визначення ліків, що підлягають відшкодуванню з фондів страхування здоров'я, встановлено законодавчо і для контролю цін, то в багатьох інших країнах світу використання таких досліджень носить рекомендаційний характер. На приклад, у США фармакоекономіка для контролю обґрунтованості цін використовується тільки окремими приватними фірмами по закупівлі препаратів. У той же час передбачається, що в подальші роки використання фармакоекономічного аналізу при прийнятті рішень щодо ціноутворення у США буде дуже важливим для приватних страхових фірм по страхуванню здоров'я [10, 11, 14].

Японія у даний час знаходиться на ранньому етапі використання фармакоекономіки, коли і якість, і кількість досліджень у цій галузі значно відстає від інших основних напрямків. Ситуація, коли при визначенні ціни від промислових компаній чекають, але не вимагають подання даних фармакоекономічного аналізу, продовжується протягом останніх років.

З 1992 р. в Японії матеріали фармакоекономічної оцінки стали враховуватися при встановленні ціни на новий препарат. Виробник, що подає заявку для внесення препарату в Офіційний прейскурант цін (згідно з яким здійснюється відшкодування вартості ліків), має можливість довести ціну, що запитується, на основі перевірених результатів терапевтичної ефективності, використовуючи відомі в медичній практиці лікарські засоби за терапевтичними групами як контрольні. Прийняття рішень відносно встановлення цін на нові препарати з урахуванням фармакоекономічного аналізу здійснюється довільно, оскільки відсутній відповідний стандарт [10, 17].

Використання результатів фармакоекономічного аналізу при формуванні цінової політики набуло значного поширення в різних країнах Європи, у т.ч. членах Європейського Економічного Співтовариства, однак як правило, ці дослідження, застосовуються не явно.

У Нідерландах та Португалії розроблено керівництво з економічної оцінки лікарських засобів (за основу було взято Канадське керівництво), яке використовується для вибору лінії поведінки відносно контролю цін та відшкодування вартості лікарських засобів.

Створений у 1999 р. у Великобританії Національний інститут клінічної практики для оцінки значущості препаратів і технологій, що використовуються в охороні здоров'я, проводить розрахунок економічної та клінічної ефективності нових лікарських засобів і оцінку вартісної ефективності лікувальних технологій. Передбачається, що результати фармакоекономічних досліджень братимуться до уваги при визначенні (контролі) рівня цін та відшкодуванні вартості лікарських препаратів [10].

Значного поширення фармакоекономіка набула у Швеції. Результати досліджень, що провадяться, застосовуються як при формуванні списків лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню, так і при встановленні цін на препарати. Якщо фармацевтична компанія бажає включити свій препарат у систему відшкодування, рішення про ціну приймається Національним бюро по соціальному страхуванню (НБСС). Це центральний урядовий орган, що підпорядковується Міністерству охорони здоров'я та соціального забезпечення і відповідає за державне соціальне страхування. НБСС при прийнятті рішення про ціну на лікарський засіб враховує такі чинники:

- клінічну й економічну цінність препарату з точки зору економії витрат на охорону здоров'я;
- вплив на витрати по відшкодуванню вартості ліків;
- ціну в інших європейських країнах (на препарат або його аналоги).

Якщо препарат не має явно підтверджених клінічних переваг, то цінова політика будеться на досягненні вузького Скандинавського цінового коридору і середньої ціни для терапевтичного класу. При встановленні ціни на новий хімічний (біологічний) лікарський засіб потрібо проводити певну економічну оцінку. У цьому разі фірмі слід надати дані аналізу витрат та результатів на макрорівні, тобто показати соціальну перспективу внаслідок використання препарату в медичній практиці. Однак залежно від конкретної ситуації можуть бути прийнятні дані фармацеекономічного аналізу: витрати—мінімізація (СМА-cost—minimization analysis), витрати—ефективність (СЕА-cost—effectiveness analysis) і аналіз корисності витрат (СІА-cost—utility analysis) [16].

У Франції існує вимога надавати дані фармацеекономічного аналізу при розгляді питання про ціну, однак офіційне керівництво відносно обсягу інформації, що надається, відсутнє. Фармацеекономічні дослідження беруться до уваги при встановленні ціни на нові та вдосконалені препарати. На нові препарати, вартість виробництва яких повністю або частково відшкодовується державними органами (переважно з коштів соціального страхування), ціни виробника встановлюються за узгодженням між підприємцями, асоціаціями та державними компетентними уповноваженими органами. У цьому разі підприємство-виробник, що має у своєму розпорядженні дозвіл на випуск нового препарату, готує матеріали з обґрунтуванням новизни продукції, економічної доцільності її випуску, а також з пропозиціями про ціну і розміри відшкодування. Ці матеріали передаються в Комісію ясності («Commission transparence») і в Комісію з цін для вироблення відповідних пропозицій. Комісія ясності дає висновок про міру новизни продукції, її медичні особливості, економічну ефективність, а також про розміри відшкодування вартості виробництва. Основним завданням Комісії з цін є вироблення пропозицій щодо величини цін і розмірів відшкодування. Якщо йдеться про встановлення цін на вдосконалену продукцію, враховуються середні ціни на близьку до неї за терапевтичною ефективністю та якістю групу медикаментів, а також середня вартість курсів лікування цими препаратами з поправками на зміну виробничих та ринкових умов. Якщо переговори ведуться про принципово новий препарат, з більш високим терапевтичним ефектом, як основа для узгодження і встановлення цін приймаються ціни міжнародної торгівлі і враховуються клінічні та економічні переваги даного засобу [9].

В Угорщині Національний фонд страхування здоров'я (НФСЗ), що є основним покупцем лікарських засобів, і фармацевтичні фірми щорічно проводять переговори відносно цін більше як на 2000 рецептурних препаратів. Для виділення «перевірених, підтверджених» лікарських засобів з рецептурних препаратів, що одержують державні субсидії, НФСЗ провів перевірку ефективності близько 400 ліків. Результати досліджень беруться до уваги не тільки для прийняття рішень про відшкодування вартості препаратів, але і для встановлення цін на них [12, 15].

У Польщі в 2000 р. розпочата правова процедура за проектом закону про ціноутворення. Відповідно до проекту цього закону ціни на препарати (місцевого виробництва та імпортні), що відшкодовуються, будуть погоджуватися з Міністерством охорони здоров'я на основі рекомендацій консультативної групи менеджменту ліків. Рекомендації ґрунтуються на чотирьох критеріях, одним з яких є результати фармацеекономічного аналізу [17].

На думку провідних зарубіжних фахівців у галузі ціноутворення лікарських засобів, у найближчі десять років в усіх країнах використання фармацеекономічних досліджень для визначення рівня і контролю цін буде збільшуватися і особливо — у Франції та Великобританії. У міру зростання розуміння корисності фармацеекономіки вона приходитиме на зміну іншим методам як основний інструмент контролювання цін на ліки та загальні суми витрат охорони здоров'я [10].

Оскільки фармацевтичні компанії починають проводити фармакоекономічні дослідження ще на стадії проходження клінічних випробувань і продовжують їх на всіх подальших стадіях розробки, реєстрації та промислового випуску нових препаратів, результати таких досліджень можуть бути використані при встановленні конкурентоспроможних цін на ці засоби при виході їх на ринок.

Слід зазначити, що в Україні питанням фармакоекономіки приділяється значна увага, про що свідчить низка публікацій теоретичного і практичного характеру [3—5, 7, 8]. Проведення фармакоекономічного аналізу являє істотний інтерес не тільки відносно прийняття рішення про включення лікарського препарату у Перелік життєво необхідних і найважливіших лікарських засобів або фармацевтичний формулляр, але і відносно вдосконалення ціноутворення на лікарські засоби в Україні. Нами розроблено методику з ціноутворення на готові лікарські засоби з урахуванням споживчої вартості (терапевтичної ефективності, нешкідливості тощо) на основі фармакоекономічних досліджень, яка дозволяє встановлювати обґрунтовані цінові пропорції між лікарськими препаратами однакової спрямованості терапевтичної дії. Контроль цін в Україні з урахуванням споживчих властивостей лікарських засобів, а також їх економічної ефективності дозволить оптимізувати витрати на придбання лікарських препаратів і тим самим підвищити їх доступність та якість лікування.

## Висновки

1. Встановлено, що в галузі ціноутворення на лікарські засоби в зарубіжній практиці все ширше застосовуються методи, які дозволяють встановлювати обґрунтовані ціни, що відбивають терапевтичні, економічні та інші переваги ліків і дозволяють знизити загальні витрати на лікування.
2. Державними органами фармакоекономічні дослідження використовуються, як правило, при контролі цін на лікарські засоби, вартість яких підлягає відшкодуванню.
3. Провідні фармацевтичні фірми проводять цінову політику на нові лікарські засоби з урахуванням їх клінічної та економічної ефективності.

1. Авксентьева М.В. // Пробл. стандартизации в здравоохранении. — 2000. — № 1. — С. 25—31.
2. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б. и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). — М.: Ньюдиамед, 2000. — 80 с.
3. Заліська О.М. // Фармац. журн. — 2000. — № 2. — С. 10—16.
4. Заліська О.М. // Там же. — 2001. — № 3. — С. 3—10.
5. Зупанец И.А., Немченко А.С. // Провизор. — 2001. — № 23. — С. 13—18.
6. Кобина С.А. // Фармация. — 1999. — № 5. — С. 20—23.
7. Немченко А., Подколзіна М. // Ліки України. — 2001. — № 1. — С. 9—12.
8. Софронова І., Мнушко З. // Там же. — 2000. — № 10. — С. 9—10.
9. Трушинец С.С. // БИКИ. — 1993. — № 88. — С. 6.
10. Bennet N. Pharmaceutical Pricing Strategies 2000: Entering the New Millenium. — Washington: Reuters Business Insight, 2000. — 221 p.
11. Scrip. — 1999. — August 4. — № 2460. — P.17.
12. EU Accession by Central and East European Countries // Informa Pharmaceuticals. — Luxembourg: EC Office for Official Publications, 2000. — 18 p.
13. Glennie J.L. // Pharmacoeconomics. — 1999. — № 15 (5). — P. 459—468.
14. Kanavos P. // CMJ Online (London). — 1999. — Vol. 40, № 2. — P. 3.
15. Markets of Opportunity — Hungary. Market Access and Compliance Report. — Washington: US Department of Commerce, 2000. — 12 p.
16. Pharmaceutical pricing in Sweden / National Social Insurance Board. Stockholm: NSJ, 2001. — 49 p.
17. Submission of the Pharmaceuticals Research and Manufacturers of America. For National Trade Estimate Report on Foreign Trade Barriers. — Washington: Ph RMA, 2001. — 189 p.

*Е.П.Пивень*

## ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ЦЕН НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Проведены исследования в области тенденций ценообразования на лекарственные средства в зарубежной практике. Показано, что в современных условиях при установлении (контроле) цен все более широко используются результаты фармакоэкономических исследований. Определены основные страны, использующие результаты фармакоэкономического анализа в ценообразовании лекарственных средств. Выявлено, что фармакоэкономические исследования в настоящее время в большинстве стран учитываются при контроле цен на лекарственные средства, стоимость которых подлежит возмещению, а также фирмами-производителями для установления обоснованного их уровня.

*O.P.Piven*

## FOREIGN EXPERIENCE OF PHARMACOECONOMIC ANALYSIS APPLICATION WHEN DRUG PRICES ESTABLISHING

### SUMMARY

The investigations in the field of pharmaceutical pricing trends in foreign practice were carried out. It was established that when price controlling in modern conditions the pharmacoeconomic investigation results are in use more and more. The main countries using the pharmacoeconomic analysis results in pharmaceutical practice were determined. It was revealed that at present the pharmacoeconomic investigations when controlling the prices on drugs to be reimbursed are taking into account in most countries as well as by pharmaceutical manufacturers to establish the well-founded level of ones.

УДК 615.33

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

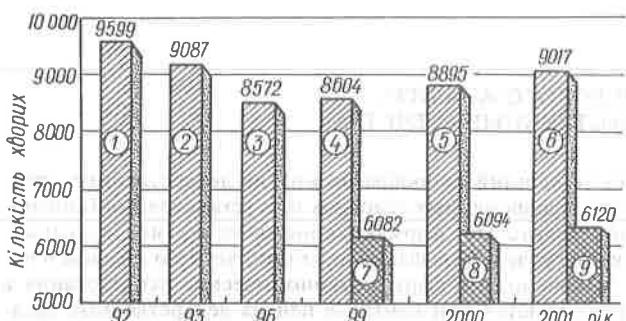
*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького*

## ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ВИКОРИСТАННЯ ЦЕЛЕБРЕКСУ ТА ІНШИХ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ В УКРАЇНІ

Ревматоїдний артрит займає перше місце щодо розповсюдженості серед запальних захворювань суглобів. Внаслідок ревматичної хвороби більше 1 млн. людей у світі є фізично неповноцінними, з них 20 % становлять інваліди [1, 4, 10]. Хвороба розвивається в різні вікові періоди, але, за даними літератури, найбільш часто захворювання виникає у період між 30—50 роками життя, причому жінки хворіють втричі частіше, ніж чоловіки [1].

В Україні, за даними Центру медичної статистики МОЗ, поширеність захворювання на 100 тис. населення становила 347,6 випадку у 1992 р. та 330,6 випадку у 2001 р., тобто спостерігається незначне зменшення загальної кількості хворих (на 4,8 %) [7]. Проте захворюваність на ревматоїдний артрит залишається на високому рівні, бо щорічно діагностується близько 9 тис. вперше виявлених хворих, причому з них 67—68 % у працездатному віці. А з 1996 р. динаміка захворюваності на ревматоїдний артрит має тенденцію до росту в середньому на 5,2 % щорічно, що показано на діаграмі (рис.).

За даними В.М.Коваленка [4], за рівнем інвалідизації ці захворювання посідають друге місце в Україні, тому економічні витрати на лікування ревматологічних хворих постійно зростають.



Динаміка захворюваності на ревматоїдний артрит (у т.ч. працездатного населення) за 1992–2001 рр. в Україні:  
1–6 – захворюваність, 7–9 – працездатне населення

зу та збереження міозу на оболонці шлунка, тому пригнічення клітинно-захисного ефекту, яке справляють простагландини на слизову оболонку шлунка, часто викликає побічні реакції, а ЦОГ-2 системно підтримує запальний процес.

НПЗЗ мають високий показник ризику ускладнень шлунково-кишкового тракту: за даними літератури, майже у 30 % хворих, що приймають НПЗЗ, виникають шлунково-кишкові розлади, з них у 2–4 % розвивається сиптоматична виразка, яка супроводжується перфорацією, а часто і кровотечею [9, 10, 13]. Верхня шлунково-кишкова кровотеча, що може виникнути внаслідок прийому НПЗЗ, — найбільш небезпечна побічна дія препарату [6, 10]. Ризик шлунково-кишкових ускладнень залежить від індивідуальної чутливості до НПЗЗ та демографічних особливостей — віку, попередніх шлункових захворювань, прийому кортикостероїдів. Найбільш вразливі до дій препаратів жінки похилого віку. За результатами досліджень кожен п'ятий хорій віком понад 60 років, що звернувся до лікаря з приводу кровотечі у шлунку або виразки, приймав НПЗЗ, які і спричинили такі порушення [10].

Для усунення побічної дії НПЗЗ при довготривалому лікуванні застосовуються протиіразкові препарати —  $H_2$ -блокатори, інгібітори протонного насоса (ІПН), які дозволяють уникнути проявів дискомфорту, шлунково-кишкових розладів, тяжких ускладнень.

На даний час в Україні серед НПЗЗ зареєстровано препарат нового класу — «Целебрекс» («Целекоксіб») як перший специфічний інгібітор ЦОГ-2 для лікування запалення та болю при ревматоїдному артриті та остеоартрозі у дорослих. Він використовується у 83 країнах світу, а також за показаннями «лікування болю» у США, Латинській Америці, Південній Африці [8]. За даними клінічних досліджень, що проводилися на Заході, препарат при тривалому прийомі не справляє вираженої побічної дії на шлунково-кишковий тракт [9, 12]. Проведений нами пошук даних у мережі Медлайн дозволив виявити 421 повідомлення про результати застосування препаратору «Целебрекс», що свідчить про високу його дослідженість та можливість проведення наукового аналізу ефективності цього препарату.

**Методи фармаекономічного аналізу.** За даними фармаекономічного дослідження методом «вартість захворювання» [9], у Канаді загальні витрати на лікування артриту становлять 5,86 млн. дол., з яких лише 2,12 млн. — прямі медичні витрати, зокрема, на лікарські засоби, а решта — оплата днів непрацездатності, консультацій лікаря тощо. Автори порівнюють чотири схеми лікування артриту НПЗЗ та витрати на них при шестимісячному курсі прийому. Якщо витрати на лікування целебрексом прийняти за 1,0, то при застосуванні лише НПЗЗ вони становили 0,96, а комбінації НПЗЗ +  $H_2$ -блокатор — 1,51, НПЗЗ + інгібітор протонного насоса — 2,68. Отже, використання целебрексу

**Фармакотерапія.** Для лікування ревматоїдного артриту застосовуються нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) — диклофенак натрію, ібупрофен, напроксен тощо. Ця група ліків має виражені протизапальні, аналгетичні властивості, що зумовлює її широке використання. НПЗЗ знижують синтез простагландину шляхом пригнічення двох ізомерів циклооксигенази (ЦОГ). ЦОГ-1 є важливим для синте-

зменшує витрати на 34—168 % порівняно з НПЗЗ та їх комбінацією з гастро-протективними засобами.

За даними цих же авторів [9] щодо безпечності препарату існують статистично достовірні дані ( $p < 0,01$ ), отримані в результаті восьми рандомізованих клінічних досліджень при порівнянні целебрексу з НПЗЗ та з комбінацією НПЗЗ з противиразковими засобами (табл. 1).

Таблиця 1

*Показники частоти ускладнень внаслідок прийому целебрексу порівняно з НПЗЗ, %*

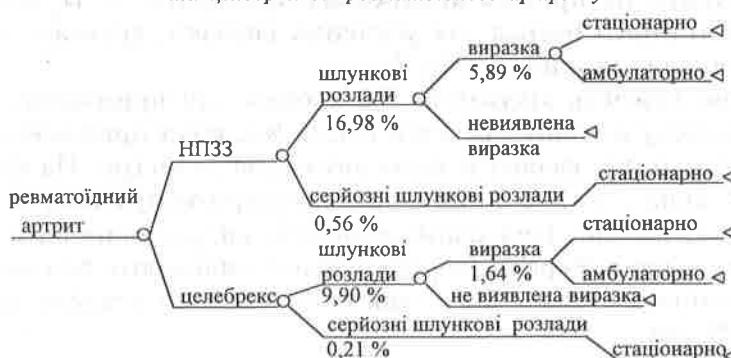
Препарати	Шлунково-кишкові розлади	Серйозні шлунково-кишкові ускладнення	Пептична виразка	Загалом: шлунково-кишкові реакції	Анемія	Смерть
НПЗЗ	16,98	0,56	5,89	23,43	1,02	0,07
Целебрекс	9,90	0,21	1,64	11,75	0,29	0,03
НПЗЗ+Н <sub>2</sub> -блокатори	12,05	0,55	3,83	16,43	0,67	0,07
НПЗЗ+ІПН	10,87	0,28	1,94	13,09	0,34	0,03

Як свідчать дані, подані в табл. 1, використання сучасного препарату «Целебрекс» дозволяє в 2,5—3 рази зменшити ризик розвитку тяжких ускладнень, які виникають при прийомі НПЗЗ. У зв'язку з тяжкими ускладненнями, що виникають при лікуванні ревматоїдного артриту, актуальною є фармакоекономічна оцінка целебрексу та інших НПЗЗ за їх ефективністю, безпечностю та економічними перевагами.

Нашою метою було розробити модель фармакоекономічного аналізу «вартість—ефективність» для традиційних НПЗЗ порівняно з препаратом «Целебрекс» при лікуванні ревматоїдного артриту в Україні. На даний час проводяться грунтовні фармакоекономічні дослідження з елементами економіки охорони здоров'я (клінічної економіки — Health economy) на прикладі лікування новими лікарськими засобами ерозій та виразок травного каналу [3], бронхіаль-ної астми [5], проте для ревматоїдного артриту фармакоекономічної оцінки препаратів не було.

Нами створено модель фармакоекономічного аналізу використання НПЗЗ та целебрексу в Україні. Моделювання методом «дерево рішень» включає аналіз схем фармакотерапії та результатів лікування — «гілки», враховуючи побічні реакції на препарати та прямі медичні витрати. Перша «гілка» — це прийом НПЗЗ, при якому у хворих розвиваються симптоми уражень шлунково-кишкового тракту, зокрема виразка, яка вимагає стаціонарного чи амбулаторного лікування, або якщо є серйозні шлунково-кишкові ускладнення, наприклад — перфорація, що лікується стаціонарно. Друга «гілка» — це прийом препарату «Целебрекс», для якого вищезазначені побічні реакції мають значно нижчі показники ймовірності, що подано на схемі.

*Схема моделі «дерева рішень» фармакотерапії НПЗЗ та целебрексом ревматоїдного артриту*



При обчисленні витрат на лікування 100 хворих препаратом «Целебрекс» порівняно з НПЗЗ та їх комбінаціями з протиіразковими засобами ми враховували лише витрати на шестимісячний курс фармакотерапії, який використовується у закордонних фармаекономічних дослідженнях [10, 13].

У схемі включали препарати лише відомих західних виробників, що наявні на фармацевтичному ринку України, бо на сьогодні практично відсутні дані про біоеквівалентність вітчизняних та імпортних дженеричних НПЗЗ. Тому у нашому дослідженні препаратом порівняння обрано оригінальний препарат «Вольтарен» (диклофенак натрію, «Новартіс»), бо, використовуючи будь-яку дженеричну копію диклофенаку, ми позбавили б себе можливості екстраполювати дані про безпеку (ймовірність шлунково-кишкових розладів, ульцерогенезу), що подані в табл. 1. З гастропротективних засобів оригінальні препарати на українському фармацевтичному ринку відсутні, тому у схемах ми змушені були використати препарати, що мають за даними IMS (01.01.02) на ринку України найвищі обсяги реалізації: «Омепразол» («Оmez» по 20 мг № 30, «Д-р Реддіс») та «Ранітидин» («Ранітидин» по 150 мг № 10, «Здоров'я»).

На першому етапі обчислимо прямі медичні витрати за чотирма схемами на основі мінімальної оптової ціни на 01.09.2002 р.: 1. НПЗЗ — вольтарен; 2. Целебрекс; 3. Вольтарен + оmez; 4. Вольтарен + ранітидин, а також інкрементальний показник  $P = (C_1 - C_2)/(E_1 - E_2)$ , який відбиває кількість коштів, яку необхідно вкласти для зменшення частоти шлунково-кишкових ускладнень, зокрема виразок, у 3,6 разу. Результати обчислень подано в табл. 2.

Таблиця 2

*Фармаекономічні показники схем фармакотерапії НПЗЗ з гастропротективними засобами ревматоїдного артриту*

Препарат	Вольтарен (диклофенак)	Целебрекс	НПЗЗ+ІПН	НПЗЗ+Н <sub>2</sub> - блокатор
Витрати, грн.	897,5	905,4	1216,1	983,7
Безпечність — частота виразки, %	5,89	1,64	1,94	3,83
Інкрементальний показник $P$ , грн./%	—	1,86	80,6	61,8

При використанні целебрексу для поліпшення безпечності лікування на 1 % необхідні додаткові витрати становлять лише 1,86 грн., якщо ж призначати НПЗЗ у комбінації з гастропротективними засобами, то на це вимагатиметься 61,8—80,6 грн. відповідно. Отже, на використання нового лікарського засобу треба значно менше коштів, ніж на прийом традиційних НПЗЗ у комбінації з протиіразковими засобами.

Розглянемо модель витрат на 100 хворих, що лікуються целебрексом порівняно зі 100 хворими, що лікуються НПЗЗ, ураховуючи частоту прийому гастропротективних засобів. При цьому обчислювали витрати на загальну кількість добових доз, тривалість курсу на 6 місяців, витрати на усунення побічної дії, витрати на прийом додаткових препаратів — Н<sub>2</sub>-блокаторів та інгібіторів протонного насоса для усунення виразки, враховуючи показник шлунково-кишкових реакцій з табл. 2.

Відповідно вартість лікування 100 хворих, що приймають целебрекс, ураховуючи частоту побічних реакцій (11,75 %), коли приймають целебрекс з гастропротективними засобами, становитиме 94 283,6 грн. На лікування 100 хворих НПЗЗ, якщо 23,43 % з них приймають протиіразкові засоби, вимагатиметься 97 214,8 грн. При цьому економія витрат становить 2931,2 грн. Якщо врахувати, що в Україні щороку вперше виявляють близько 9000 хворих, то потенційна економія внаслідок використання целебрексу може становити 263 808 грн.

На другому етапі ми обчислили прямі медичні витрати (direct medical costs) на лікування виразки, що виникає внаслідок прийому НПЗЗ. При цьому враховувалась вартість як лікарських засобів ( $H_2$ -блокатори + інші противиразкові + антациди), так і медичних послуг, включених у вітчизняні Стандарти медичних технологій (Наказ МОЗ України № 226, 1998 р.), при виразковій хворобі (консультації лікаря-фахівця, діагностичних послуг — гастроуденоскопії, лабораторних аналізів: загальний аналіз крові, сечі, визначення С-реактивного білка, гемоглобіну). При цьому було використано тарифи за зазначені медичні послуги, затверджені в діючій страховій компанії в Україні («СК «Інтер-Поліс»).

Витрати на лікарські засоби для лікування виразки обчислені на курс 6-ти тижнів за двома аналогічними схемами: ульток + гастроцепін + маалокс =  $100,80 + 60,95 + 113,84 = 275,59$  грн., з препаратами-синонімами: ранітидин («Здоров'я») + гастроцепін + гастал =  $25,14 + 60,95 + 53,14 = 139,23$  грн., отже, середні витрати на фармакотерапію становлять 207,41 грн. на 1 хворого. Вартість медичних послуг становила: (гастроуденоскопія: 37,60 грн. x 2) + (консультації гастроентеролога: 4,70 грн. x 2) + (аналіз крові: 9,60 грн. x 2) + (аналіз сечі: 7,20 грн. x 2) + (визначення С-реактивного білка: 3,90 грн.) + (визначення гемоглобіну: 2,80 грн. x 2) + (визначення ШОЕ: 1,60 x 2) = 120,90 грн. Таким чином, середні витрати на лікування виразки для амбулаторного хворого становили 328,21 грн. При визначенні медичних послуг для стаціонарних хворих враховувалась вартість одного ліжко-дня — 28,64 грн., середній ліжко-день — 12,2, вартість харчування — 4,05 грн., таким чином, стаціонарні витрати становили 398,82 грн. на одного хворого.

Модель витрат на лікування виявленої виразки внаслідок прийому НПЗЗ (дані з табл. 1) на 100 хворих, що лікуються стаціонарно, така:

$$100 \times 5,89 \% \times (207,41 + 398,82) = 3570,7 \text{ грн.}, \text{якщо приймають НПЗЗ};$$
$$100 \times 1,64 \% \times (207,41 + 398,82) = 994,2 \text{ грн.}, \text{якщо приймають Целебрекс}.$$

Таким чином, використання Целебрексу дозволяє зменшити витрати на лікування побічних реакцій, зокрема, виразки, яка виникає при прийомі НПЗЗ, у хворих на ревматоїдний артрит на 72 %.

Отже, науковий аналіз ефективності та безпечності препарату свідчить про те, що Целебрекс зменшує частоту шлунково-кишкових ускладнень у 2,5—3 рази. Фармакоекономічний аналіз НПЗЗ порівняно з препаратом «Целебрекс» «СК «Інтер-Поліс» свідчить, що для збільшення безпечності лікування хворих ревматоїдним артритом на 1 % необхідно вкласти 1,86 грн., а це дає потенційну економію коштів для вперше виявлених хворих у межах країни 263 808 грн. (на шестимісячний курс лікування). Застосування нового препарату дозволяє зменшити витрати на лікування тяжких побічних реакцій, зокрема виразки шлунково-кишкового тракту, на 72 %.

## Висновки

1. Проаналізовано динаміку захворюваності на ревматоїдний артрит в Україні.
2. Проведено науковий аналіз ефективності нового препарату «Целебрекс» з групи НПЗЗ.
3. Розроблено модель фармакоекономічної оцінки «вартість—ефективність» традиційних НПЗЗ з Целебрексом, ураховуючи дані про його безпечності. Доведено, що прийом Целебрексу зменшує ризик розвитку виразки у хворих ревматоїдним артритом і відповідно витрати на її лікування на 72 % порівняно з традиційними НПЗЗ.

1. Білоус С.А. // Актуальні питання нефрології: Зб. наук. праць / За ред. Т.Д. Никули. — К.: МОЗ України, Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця, 1998. — Вип. 2. — 111 с.
  2. Заліська О.М. Основи фармакоекономіки: Навч. посібник для студ. / За ред. Б.Л. Парновського. — Львів, ВФ «Афіша», 2002. — 360 с.
  3. Зіменковський А.Б., Федоришин Т.М. // Сучасна гастроентерологія. — 2001. — № 4. — С. 46—49.
  4. Коваленко В.М. // Укр. ревматол. журн. — 2002. — № 2(8). — С. 3—8.
  5. Мостовий Ю. // Медицина світу. — 2001. — Т. XI, № 3. — С. 159—166.
  6. Основи медичних знань та методи лікування за Девідсоном: Навч. посібник для студ. мед. вузів: У 2 т.: Пер. з англ. / За ред. К.Р.В. Едвардза, І.А.Д. Баучера. — К.: УКСП «Кобза», 1994. — 648 с., 652 с.
  7. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 1999—2000 рр. — К.: МОЗ України. — 2001. — 187 с.
  8. Целебрекс. Новый шаг в лечении остеоартрита и ревматоидного артрита. [www.medi.ru](http://www.medi.ru).
  9. Burke T.A., Zabinski R.A., Pettitt D. et al. // Pharmacoeconomics. — 2001. — Vol. 19, Suppl. 1. — P. 33—47.
  10. Graham D.Y., Smith J.L. // Am. J. Gastroenterol. — 1988. — № 83. — P. 1081—1084.
  11. Zabinski R.A., Burke T.A., Jonson J. et al. // Pharmacoeconomics. — 2001. — Vol. 19, Suppl. 1. — P. 49—58.
  12. Kurata J.H., Nogawa A.N. // J. Clin. Gastroenterol. — 1997. — № 24. — P. 2—17.
  13. Larkai E.N., Smith J.L., Lidsky M.D. et al. // Am. J. Gastroenterol. — 1987. — № 82. — P. 1153—1158.
  14. You JH., Lee KK., Chan FK. et al. // Value of Health. — 2001. — Vol. 6, № 6. — P. 484.

Надійшла до редакції 21.10.2002.

О.Н.Залиская

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦЕЛЕБРЕКСА И ДРУГИХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В УКРАИНЕ

Проанализировано состояние заболеваемости ревматоидным артритом в Украине. Проведен научный анализ эффективности нового препарата «Целебрекс». Разработана модель фармакоэкономического анализа «стоимость—эффективность» для сравнения традиционных НПВС с целебрексом, учитывая данные о его безопасности. Показано, что прием целебрекса уменьшает риск развития язвы у больных ревматоидным артритом и соответственно затраты на ее лечение на 72 % по сравнению с традиционными НПВС.

O.M.Zaliska

## A PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF CELEBREX AND OTHERS NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS FOR TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN UKRAINE

## SUMMARY

The condition of the rheumatoid arthritis sick rate in Ukraine is analysed. The scientific analysis of efficiency of a new preparation celebrex is carried out. The model of pharmacoeconomic analysis «cost—effectiveness» for comparison traditional NSAIDs with celebrex is developed, taking into account the data on his safety. Is shown, that the reception celebrex reduces risk of development of a ulcer at the rheumatoid arthritis patients and accordingly expenses by her treatment on 72% in comparison with traditional NSAIDs.

**Б.П.ГРОМОВИК, канд. фармац. наук, доц., В.Л.ІВАНЮШКО, канд. мед. наук, доц., М.М.ТАРНАВСЬКИЙ, провізор, В.Ф.ХИМ'ЯК, анестезіолог-реаніматолог**

**Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького,  
Сокальська центральна районна лікарня, Дрогобицька центральна міська лікарня**

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСУ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ НАРКОЗНИМИ ЗАСОБАМИ**

Нині в Україні склалася вкрай несприятлива ситуація з наданням медичної допомоги, що пов'язано з погіршенням економічного стану країни і зниженням ступеня соціальних гарантій, котрі забезпечувалися населенню в різних напрямках.

Однією з важливих проблем медицини є лікарське забезпечення оперативних втручань, найбільша кількість яких, за даними авторів, характерна для хірургічних відділень лікувально-профілактичних закладів другого рівня надання медичної допомоги. При цьому 67,2 % з них виконуються під загальною анестезією. Тому метою нашої роботи було проведення експертної оцінки лікарських засобів для анестезії і вивчення їх застосування в лікувально-профілактичних закладах другого рівня надання медичної допомоги при сучасній системі лікарського забезпечення.

Як експерти виступали спеціалісти-анестезіологи Західного регіону України (Львівської, Волинської, Івано-Франківської, Чернівецької, Тернопільської областей). Усього було проаналізовано 81 анкету. Середній вік респондентів становив близько 42 років при розмаху від 24 до 70 років, стаж роботи за спеціальністю — в середньому 14 років, при цьому мінімальний стаж дорівнював одному року, максимальний — 30 рокам. 23,5 % респондентів були з вищою, 22,2 % — з першою, 21,0 % — з другою кваліфікаційною категорією. Серед них 4,9 % мали науковий ступінь кандидата медичних наук.

Для експертної оцінки було запропоновано 86 препаратів, які застосовуються або застосовувалися донедавна в анестезіологічній практиці. Експерти мали можливість доповнювати цей перелік.

Із зареєстрованих в Україні препаратів опитані дали експертну оцінку 41 лікарському засобу. Як видно з даних, поданих на схемі, ці препарати відносяться до 13 груп за анатомо-терапевтично-хімічною класифікаційною системою (далі АТХ) [1, 2].

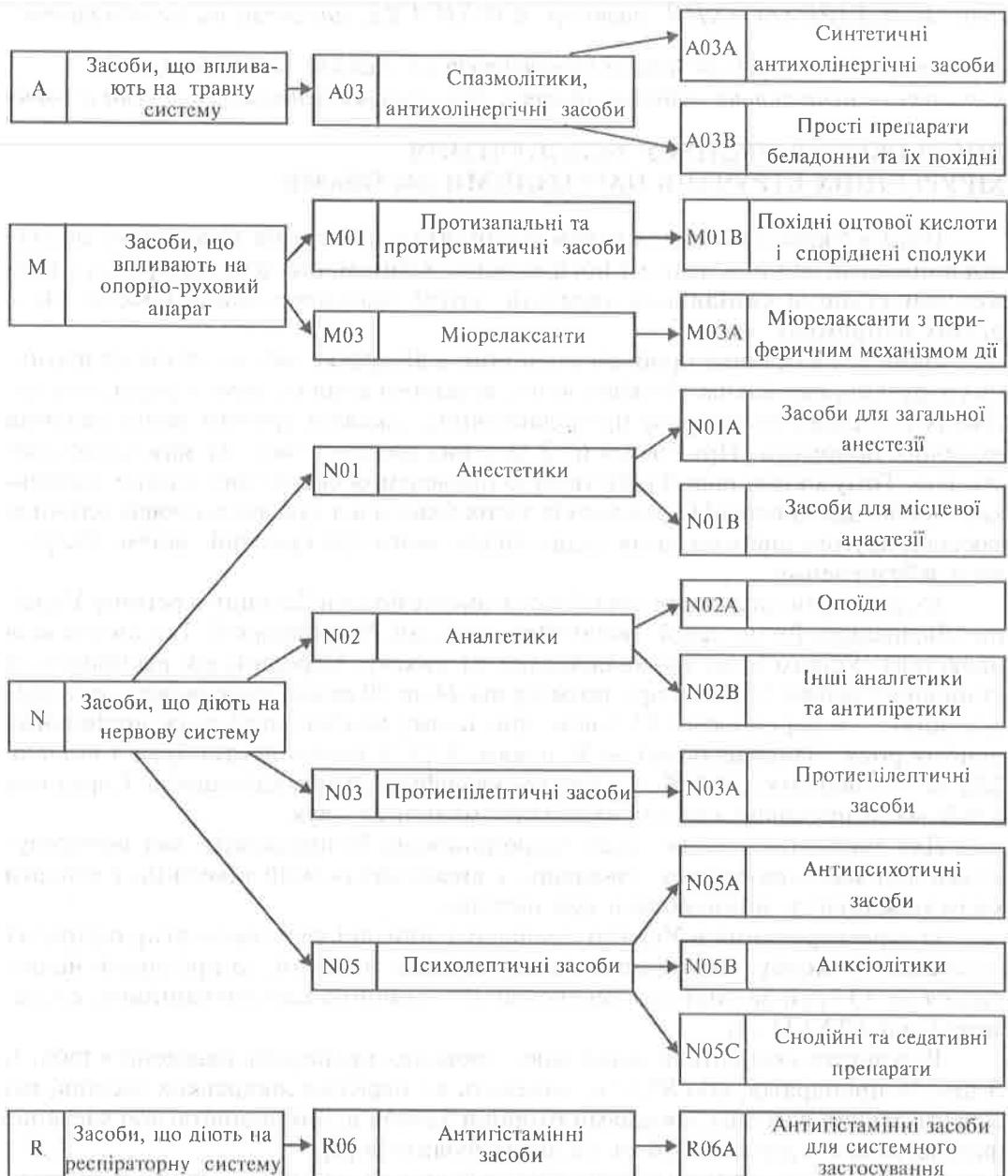
Результати експертизи щодо зареєстрованих препаратів наведено в табл. 1. З них 36 препаратів, або 87,8 %, належать до переліку лікарських засобів, які можуть закуповуватися закладами охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів [3].

Серед антихолінергічних засобів найчастіше використовували і виявили бажання використовувати надалі метацинію йодид. Оцінка його ефективності — 4,3 бала. Майже всі експерти відзначили застосування атропіну сульфату (група простих препаратів беладонни), але лише дві п'ятіх із них хотіли б використовувати його у подальшому, хоча ефективність препарату — 4,2 бала.

З групи нестероїдних протизапальних та протиревматичних засобів увагу експертів привернув лише один препарат — «Кеторолак». Ним користується щонайменше третина респондентів, а бажання використовувати його надалі виявило дві п'ятіх опитаних. При цьому ефективність препарату оцінили у 4,4 бала.

З міорелаксантів абсолютна більшість експертів використовувала суксаметонію і піпекуронію бромід. Близько половини опитаних хотіла б застосовувати ці засоби надалі і оцінила їх ефективність у 4,5 та 4,4 бала відповідно.

**Класифікація лікарських засобів для наркозу  
(за даними опитування)**



Абсолютна більшість респондентів із засобів для загальної анестезії віддала перевагу кетаміну, гідроксібутировій кислоті і тіопенталу (їх ефективність оцінено у 4,4, 4,2 та 4,3 бала). З аналізованої групи препаратів майже дві третини експертів користуються оксидом азоту (ефективність 4,4 бала), близько половини — кетаміном (4,4 бала), галотаном (4,1 бала) і кислотою гідроксібутировою (4,2 бала), майже дві п'ятіх — тіопенталом (4,3 бала). Варто відмітити перспективність пропофолу, оскільки на час дослідження він був доступний не більше як десятій частині експертів, проте бажання користуватися ним виявило більше половини опитаних. Ефективність цього препарату оцінено у 4,9 бала.

Особливу увагу слід звернути на місцеві анестетики. Найчастіше серед них застосовували лідокаїн (комбінації) та прокайн (майже дев'ять десятих і дві третини опитаних відповідно). Їх ефективність оцінено у 4,2 і 3,7 бала. На-

Таблиця 1

Результати експертної оцінки лікарських засобів для анестезії,  
зареєстрованих в Україні

Код ATХ	Назва препарату	Наяність у Переліку	Застосовували у практиці, %	Надали перевагу, %	Оцінка, бали
A03A B22	Метоцинію йодид (метацин)	+	43,2	59,3	4,3
A03A X12	Платифіліну гідротартрат	+	1,2	1,2	4,0
A03B A01	Атропін (атропіну сульфат)	+	98,8	42,0	4,2
M01A B15	Кеторолак (кетанов)	+	33,3	42,0	4,4
M03A A02	Тубокурарин	-	27,2	32,1	3,7
M03A C01	Панкуроній (павулон)	+	23,5	37,0	4,2
M03A B01	Суксаметоній (дитилін)	+	97,5	46,9	4,5
M03A C06	Піпекуронію бромід (ардуан)	+	95,1	51,9	4,4
N01A A01	Ефір для наркозу	+	14,8	16,0	3,7
N01A B01	Галотан (фторотан)	+	66,7	46,9	4,1
N01A F03	Тіопентал	+	91,4	39,5	4,3
N01A X03	Кетамін (каліпсол)	+	96,3	49,4	4,4
N01A X10	Пропофол (диприван)	+	8,6	46,9	4,9
N01A X11	Кислота гідроксибутирова	+	95,1	45,7	4,2
N01A X13	Азоту оксид	+	60,5	63,0	4,4
N01B A02	Прокайн (новокаїн)	+	67,9	23,5	3,7
N01B A03	Тетракайн (дикаїн)	-	28,4	22,2	3,6
N01B B01	Бупівакайн	-	11,1	43,2	4,9
N01B B02	Лідокаїн, комбінації	+	85,2	42,0	4,2
N01B B20	Тримекайн з норадреналіном	+	-	2,5	5
N01B B58	Артикаїн, комбінації (ультракайн)	-	11,1	27,2	4,8
N01B X01	Етилу хлорид (хлоретил)	+	6,2	6,2	3,7
N02A A01	Морфіну гідрохлорид	+	85,2	43,2	4,0
N02A B03	Фентаніл	+	91,4	48,1	4,8
N02A B04	Тримеперидин (промедол)	+	85,2	53,1	4,4
N02A E01	Бупренорфін	+	45,7	53,1	4,5
N02A X02	Трамадол	+	56,8	43,2	4,5
N02B B02	Метамізол натрію (аналгін)	+	77,8	25,2	3,8
N03A A02	Фенобарбітал	+	32,1	42,0	4,1
N05A D08	Дроперидол	+	97,5	45,7	4,6
N05B A01	Діазепам (сібазон)	+	95,1	48,1	4,5
N05B A02	Хлордіазепоксид (еленіум)	+	23,5	35,8	4,3
N05B A03	Медазепам	+	6,2	12,3	4,1
N05C D02	Нітразепам	+	21,0	35,8	4,2
N05C D08	Мідазолам (дормікум)	-	16,0	28,4	4,4
R06A A02	Дифенгідромін (димедрол)	+	96,3	40,7	3,8
R06A A04	Клемастин (тавегіл)	+	-	1,2	4,0
R06A C03	Хлоропірамін (супрастин)	+	65,4	54,3	4,4
R06A D02	Прометазин (піпольфен)	+	53,1	58,0	4,2
R06A X13	Лоратадин (кларитин)	+	2,5	4,9	4,5
R06A X17	Кетотифен	+	-	1,2	5,0

томість більше двох п'ятих експертів надали перевагу бупівакайну (ефективність 4,9 бала) і майже така ж кількість — лідокаїну.

З опоїдних аналгетиків абсолютна більшість респондентів використовувала фентаніл, більше двох п'ятих — морфін і тримеперидин (їх ефективність 4,8, 4,0 та 4,4 бала відповідно). При цьому близько половини опитаних надали перевагу тримеперидину, фентанілу, морфіну, бупренорфіну і трамадолу. Ефективність двох останніх препаратів — 4,5 бала.

З групи інших аналгетиків та антипіретиків використовували лише один препарат — метамізол натрію. Його призначали дві п'ятирічні опитаних, проте бажання користуватися ним виявили менше третини респондентів, вони оцінили його ефективність у 3,8 бала.

Варто зазначити, що менше третини експертів вказало на практикування з фенобарбіталом (протиепілептичний засіб) і абсолютна більшість — з дроперидолом (антисхіотичний препарат), ефективність цих препаратів оцінено відповідно у 4,1 та 4,6 бала. При цьому більше двох п'ятирічних опитаних висловились щодо їх подальшого застосування.

Серед анксиолітиків найчастіше вживаним засобом був діазепам, крім цього, більше половини опитаних хотіла б і надалі користуватися цим засобом. Оцінка його ефективності — 4,5 бала. З інших препаратів даної групи варто відмітити хлордіазепоксид, ефективність якого оцінили у 4,3 бала, а застосовувати у своїй практиці виявила бажання третина експертів. Така ж кількість опитаних надає перевагу нітразепаму. Цей препарат відноситься до снодійних та седативних засобів. Його ефективність оцінено у 4,2 бала.

З антигістамінних експерти відзначили шість препаратів. Майже 100 % опитаних застосовували дифенгідрамін (ефективність 3,8 бала), дві третини — хлоропірамін (4,4 бала), більше половини — прометазин (4,2 бала). Однак лише двом останнім препаратам надали перевагу більше половини опитаних.

Крім зазначених вище лікарських засобів, експерти дали оцінку 26 препаратам, не зареєстрованим в Україні на час дослідження (табл. 2). При цьому

**Таблиця 2**  
*Експертна оцінка не зареєстрованих в Україні  
препаратів для анестезії*

Назва препарату	Застосовували у практиці, %	Хотіли б застосовувати, %	Оцінка, бали
Тракріум	34,6	50,6	4,4
Гексенал	27,2	42,0	4,6
Пропанідид	34,6	35,8	3,7
Тріоксазин	17,3	34,6	4,2
Скополамін	6,2	33,3	4,1
Дипідолор	21,0	27,2	4,3
Предіон	6,2	25,9	4,6
Ізофлуран	1,2	19,8	4,6
Енфлуран	2,5	18,5	4,6
Ноксирон	6,2	16,0	4,2
Етомідат	1,2	16,0	4,5
Пентазоцин	7,4	14,8	4,3
Діоксоній	7,4	12,3	3,9
Пентобарбітал	6,2	12,3	3,3
Метоксифлуран	2,5	11,1	4,4
Трихлоретилен	8,6	11,1	3,7
Барбаміл	8,6	11,1	4,4
Диклацин	8,6	8,6	3,8
Карбостезин	1,2	3,7	4,5
Мепівікаїн	1,2	1,2	4,0
Анатруксоній		4,9	-
Альфентаніл	-	3,7	-
Рокуроніум	-	2,5	-
Суфентаніл	-	2,5	-
Циклопропан	-	2,5	-
Флумазеніл	-	1,2	-

майже половина опитаних хотіла б застосовувати тракріум (міорелаксант) і трохи більше п'ятої частини — гексенал (засіб для загальної анестезії) і оцінила їх ефективність відповідно у 4,4 і 4,6 бала. Третина респондентів мала бажання практикувати з пропанідидом (засобом для загальної анестезії), скополаміном (антихолінергічний) та тріоксазином (седативний). Їх ефективність оцінено відповідно у 3,8, 4,0 та 3,9 бала.

Ураховуючи, що більшість з цих препаратів заборонена до застосування в медичній практиці України внаслідок високої побічної дії, виявлене лікарями-анестезіологами бажання їх застосовувати, на думку авторів, можна пояснити:

— недостатньою ефективністю наявних на ринку лікарських засобів, що підтверджується результатами опитування стосовно бажання їх застосовувати надалі (табл. 1);

— прихильністю до знятих з реєстрації препаратів частини лікарів старших вікових груп та новаторським ставленням частини лікарів молодшого віку до невідомих їм, а отже, нових для їх практики лікарських засобів;

— недостатнім інформаційним забезпеченням лікарів-анестезіологів.

Наступний етап нашого дослідження був присвячений вивченю рівня використання лікарських засобів для анестезії в лікувально-профілактичних закладах. Базою експериментального дослідження було обрано хірургічні відділення Дрогобицької центральної міської лікарні (ЦМЛ) та Сокальської центральної районної лікарні (ЦРЛ) Львівської області. Об'єктами дослідження стали наркозні карти, які відбиралися методом суцільної вибірки за один місяць кожного кварталу протягом 2000 р. Усього було проаналізовано 215 наркозних карт у Сокальській ЦРЛ та 196 у Дрогобицькій ЦМЛ. Кожну наркозну карту аналізували за такими критеріями: прізвище, стать і вік хворого, клінічний діагноз, вид оперативного втручання, призначення лікаря-анестезіолога. За даними аналізу, більше половини хворих були чоловіки — 59,9 % від усіх оперативних втручань (59,3 % у Дрогобицькій ЦМЛ та 60,6 % у Сокальській ЦРЛ). Середній вік хворих становив 47 років у Дрогобицькій ЦМЛ і 48 років — у Сокальській ЦРЛ.

Як видно з даних, наведених у табл. 3, номенклатура оперативних втручань включає понад 12 різновидів. Питома вага більшості з них в обох досліджуваних лікарнях була майже однаковою. Так, щонайменше четверта частина наркозних карт відносилась до апендектомії, десята частина — до холецистектомії, менше десятої — до лапаротомії, трохи більше двадцятої — до венекзезрезу, менше двадцятої — до операції за Іванисевичем, ампутації кінцівки, бурсектомії, резекції шлунка, орхектомії (до кожного виду відповідно). Значні відхилення у питомій вазі були характерні для герніотомії (менше п'ятої частини у Дрогобицькій ЦМЛ і більше десятої — у Сокальській ЦРЛ), для операції щодо розкриття гнійника (майже п'ята і більше десятої частини відповідно), для операції за Бергманом (трохи більше 1 і 3 %).

У середньому за одну операцію для апендектомії призначали 6,7 лікарського засобу, для операції щодо розкриття гнійника — 1,2, для герніотомії — 5,8, для холецистектомії — 9,7, для лапаротомії — 9,1, для венекзезрезу — 7,6, для операції за Іванисевичем — 6,8, для ампутації кінцівки — 6,2, для резекції шлунка — 6,7, для бурсектомії — 1,1, для операції за Бергманом — 6,3, для орхектомії — 8,3, а також 7,2 лікарського засобу для інших видів оперативних втручань. При цьому мінімальна кількість становила один препарат (розкриття гнійника і бурсектомія), максимальна — 12 (лапаротомія).

Таким чином, отримані з обох лікувальних закладів дані характеризуються незначними відхиленнями, що свідчить про високий ступінь їх збігу, тому дану інформацію можна використовувати для подальших досліджень.

На наступному етапі нашого дослідження встановлено, що номенклатура призначуваних лікарями-анестезіологами лікарських засобів становила 18 пре-

**Таблиця 3**  
**Результати аналізу наркозних карт**

		Операції												
Об'єкти обстеження		апендекто- МД	герніо- тома	ампутація кіннівки	роздрібнення тінінка	лапаро- томія	внесхерес	холецисто- ектомія	бурос- ектомія	орхек- томія	оператія за Бергга- ном	реконструк- ційна шунгі	Інші	Разом
<i>Дрогобицька міська лікарня</i>														
Число наркозних карт,		51	28	7	38	17	11	20	4	3	7	3	5	196
у т.ч. в %		26,1	14,2	3,6	19,3	7,1	5,6	10,2	2,1	1,5	3,6	1,5	2,6	100
Стать хворого, %	чол.	51,4	63,9	58,1	62,5	36,6	35,3	14,5	59,7	100	100	68,1	20,9	59,3
	жін.	48,6	36,1	41,9	37,5	63,4	64,7	85,5	40,3	-	-	31,9	79,1	40,7
Його вік		8	4	53	14	29	46	30	60	47	16	17	28	24
	мінімальний	77	80	83	69	82	64	70	71	49	18	40	52	55
	максимальний	22,7	49,8	60,3	42,2	61,9	60,6	60,9	62,7	48,9	18	30,5	46,7	38,4
	середній	9	9	7	3	10	9	11	3	9	7	9	8	83
Кількість призначень	мінімальна	4	4	5	1	6	5	8	1	7	5	4	6	4
	максимальна	9	9	7	3	10	9	11	3	9	7	9	9	11
	середня	6,8	5,7	6,5	1,2	9,2	7,8	9,8	1,1	7,9	6,6	6,1	6,7	6,9
<i>Сокальська центральна районна лікарня</i>														
Число наркозних карт,		58	34	8	32	15	11	23	6	2	9	7	7	3
у т.ч. в %		26,9	15,8	3,7	14,8	6,9	5,2	10,7	2,8	0,9	4,2	3,3	3,3	215
Стать хворого, %	чол.	51,2	61,3	61,9	68,9	39,2	37,5	13,3	60,5	100	100	100	65,3	29,1
	жін.	48,8	38,7	38,1	31,1	60,8	62,5	86,7	39,5	-	-	-	34,7	60,6
Його вік		7	5	55	12	30	44	33	61	45	16	15	31	5
	мінімальний	75	81	80	65	87	63	72	70	58	17	38	59	53
	максимальний	24,9	50,4	70,7	45,2	58,3	59,4	64,1	60,1	53,1	16,2	31,5	48,9	87
	середній	5,9	5,9	5,9	1,2	9,0	7,4	9,7	1,1	8,7	7,0	6,5	6,7	47,9
Кількість призначень	мінімальна	4	5	5	1	5	4	8	1	7	5	5	6	1
	максимальна	8	9	6	3	12	9	10	2	9	8	9	8	12
	середня	6,6	5,9	5,9	1,2	9,0	7,4	9,7	1,1	8,7	7,0	6,5	6,7	6,4

Таблиця 4

Перелік засобів для анестезії, що застосовувалися в обстежених закладах

Код ATX	Міжнародна назва препарату	Наявність у Переліку	Дрогобицька ЦМЛ		Сокальська ЦРЛ		Разом	
			кількість	%	кількість	%	кількість	%
R06A A02	Дифенгідрамін	+	194	14,6	149	13,5	343	14,1
N01A X03	Кетамін	+	185	14,0	97	8,8	332	13,7
A03B A01	Атропін	+	196	14,8	129	11,6	325	13,4
N02B B02	Метамізол натрію	+	166	12,5	121	10,9	287	11,8
N01A F03	Тіопентал	+	183	13,8	54	4,8	187	7,7
N02A B03	Фентаніл	+	117	8,8	71	6,5	188	7,7
N05B A01	Діазепам	+	66	4,9	113	10,3	179	7,4
N02A A01	Морфін	+	40	3,2	116	10,4	156	6,4
N01B A02	Прокайн	+	55	4,1	67	6,2	122	5,1
N05A D08	Дроперидол	+	28	2,1	85	7,7	113	4,6
M03A B01	Суксаметоній	+	16	1,2	22	1,9	38	1,6
N02A B04	Тримеперидин	+	21	1,6	13	1,2	34	1,4
N02A X02	Трамадол	+	20	1,5	12	1,1	32	1,3
N01B B02	Лідокаїн	+	16	1,2	10	0,9	26	1,0
N01A B01	Галотан	+	7	0,5	15	1,4	22	0,9
N01A X11	Кислота гідроксибутирова	+	12	0,9	—	0,7	20	0,8
N02A N01	Бупренорфін	+	—	—	18	1,6	18	0,7
M03A C06	Піпекуронію бромід	+	4	0,3	—	0,5	10	0,4
<b>Р а з о м:</b>			1326	100	1106	100	2432	100

паратів у вигляді 24 торгових назв. Загальний індекс призначень був рівний 2432 (у Дрогобицькій ЦМЛ — 1326, у Сокальській ЦРЛ — 1106). Усі препарати належали до дев'яти груп згідно з класифікацією ATX, тобто повнота використання ширини товарного асортименту засобів для анестезіологічної практики становила трохи більше третини, а саме 69,2 %.

Як видно з даних, наведених у табл. 4, у Дрогобицькій ЦМЛ домінуюча група (69,7 % від усіх призначень) складалась з шістьох препаратів, а саме: атропіну (простий препарат беладонни антихолінергічної дії), дифенгідраміну (антигістамінний засіб), кетаміну, тіопенталу (засоби для загальної анестезії), фентанілу (опоїдний аналгетик), метамізолу натрію (ненаркотичний аналгетик).

У Сокальській ЦРЛ основну групу призначень (56,7 %) становили п'ять препаратів, серед них дифенгідрамін (антигістамінний), атропін (антихолінергічний), кетамін (засіб для загальної анестезії), метамізол натрію (ненаркотичний аналгетик), морфіну гідрохлорид (опоїдний аналгетик), діазепам (анксіолітик).

За даними двох стаціонарів, найчастіше (53,0 %) застосовувалися чотири препарати, а саме: дифенгідрамін, кетамін, атропін, метамізол натрію.

Усі препарати, що призначалися в досліджуваних лікувальних закладах, належали до Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів.

## Висновки

- Шляхом експертної оцінки 41 зареєстрованого препарату для анестезії встановлено, що фахівці надавали перевагу метоцинію йодиду (антихолінергічний засіб), атропіну сульфату (простий препарат беладонни антихолінергічної

дії), кеторолаку (нестероїдний протизапальний та протиревматичний засіб), суксаметонію і піпекуронію броміду (міорелаксанти з периферичним механізмом дії), оксиду азоту та пропофолу (засоби для загальної анестезії), бупівакайну та лідокаїну (препарати для місцевої анестезії), бупренорфіну і трамадолу (аналгетики-опоїди), фенобарбіталу (протиепілептичний засіб), дроперидолу (антитихотичний препарат), діазепаму (анксиолітик), нітразепаму (снодійний та седативний засіб), прометазину та хлоропіраміну (антигістамінні засоби для системного застосування).

2. У результаті аналізу даних експертизи виявлено, що ряд фахівців в анестезіологічній практиці хотіли б застосовувати 26 не зареєстрованих в Україні препаратів, що пояснюється недостатньою ефективністю присутніх на ринку лікарських засобів, прихильністю до зняття з реєстрації лікарських засобів частини лікарів старших вікових груп та новаторським ставленням частини лікарів молодшого віку до невідомих препаратів, а також недостатнім рівнем інформаційного забезпечення.

3. На основі порівняльного аналізу наркозних карт Дрогобицької ЦМЛ і Сокальської ЦРЛ встановлено, що в обох лікувально-профілактичних закладах проводилися однакові види оперативних втручань з невеликою різницею відхилень у їх питомій вазі. При цьому лікарі-анестезіологи застосовували 18 препаратів, які відносяться до дев'яти груп за АТХ-класифікацією. За даними двох стаціонарів, найчастіше застосовувалися чотири препарати, а саме: дифенгідромін, кетамін, атропін, метамізол натрію.

1. Матеріали <http://www.pharmaswit.com>,
2. Медінdex: Довідник з медикаментозного забезпечення /За ред. В.М.Коваленка. — К.: Моріон, 2000. — 360 с.
3. Наказ МОЗ України від 30 листопада 2001 р. № 479 «Про внесення змін до Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й уstanови охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевого бюджетів» // Провізор. — 2002. — № 2. — С. 2—22.

Надійшла до редакції 11.07.2002.

*Б.П.Громовик, В.И.Иванюшко, М.М.Тарнавский, В.Ф.Химьянк*

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ОБЕСПЕЧЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НАРКОЗНЫМИ СРЕДСТВАМИ

Приводятся результаты экспертной оценки врачами-анестезиологами лекарственных средств для анестезии и изучения уровня их использования в лечебно-профилактических учреждениях второго уровня оказания медицинской помощи.

*B.P.Hromovyk, V.I.Ivanijshko, M.M.Tarnavski, V.F.Khymiak*

## RESEARCH OF PROCESS OF ENSURING OF SURGICAL INTERVENTION BY DRUGS FOR NARCOSIS

### SUMMARY

The expert estimation results by the anaesthesiologists of drugs for narcosis and study of their use level in hospitals are given.

*Н.І.ПАРШИНА, провізор, Н.О.ВЕТЮТНЕВА, д-р фармац. наук, проф.*

*Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,  
Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів, Київ*

## **СИСТЕМА УПРАВЛІНСЬКОЇ ДОКУМЕНТАЦІЇ В ТЕРИТОРІАЛЬНІЙ ДЕРЖАВНІЙ ІНСПЕКЦІЇ З КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Кардинальні соціально-економічні зміни, що відбулися в Україні на початку 90-х років ХХ ст., привели до впровадження в державі ринкової системи лікарського забезпечення. Переход до ринкової системи супроводжувався збільшенням імпорту лікарських засобів, значним розширенням їх номенклатури, стрімким ростом кількості підприємств оптової та роздрібної торгівлі ліками. Все це не могло не вплинути на систему контролю якості лікарських засобів.

Внаслідок ринкового реформування фармацевтичного сектора відбулася децентралізація всіх форм фармацевтичної служби, сталися докорінні зміни системи забезпечення ліками населення та лікувально-профілактичних закладів. За цих умов існуюча раніше система контролю не могла забезпечити системний нагляд за якістю лікарських засобів у процесі їх виробництва, зберігання та реалізації, оскільки була орієнтована лише на проведення лабораторного аналізу готових лікарських форм. У результаті виникла об'єктивна необхідність застосування принципово нових підходів до організації забезпечення якості лікарських засобів на основі більш високих вимог з урахуванням досвіду світової практики та юридичних норм чинного вітчизняного законодавства.

Відповідно до постанови Верховної Ради України про порядок введення в дію Закону України «Про лікарські засоби» від 12.05.1996 р. в листопаді 1997 р. в Києві було створено Державну інспекцію з контролю якості лікарських засобів (далі Державна інспекція), основними завданнями якої згідно з Положенням є здійснення державного контролю:

- за діяльністю суб'єктів господарської діяльності з питань забезпечення якості лікарських засобів у процесі їх виробництва, зберігання, транспортування, реалізації та медичного застосування;
- за якістю лікарських засобів, що виробляються, реалізуються та застосовуються в Києві та вилучення з обігу лікарських засобів, сировини та допоміжних речовин, що не відповідають вимогам АНД;
- за виконанням приписів, наданих суб'єктам господарської діяльності;
- за ввезенням лікарських засобів на митну територію;
- взаємодія з місцевими органами виконавчої влади.

Досвід практичної діяльності показав, що для належного виконання покладених завдань та прийняття дійових управлінських рішень, спрямованих на додержання суб'єктами господарської діяльності вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів, Державній інспекції потрібно створити обґрунтовану систему управлінської документації (УД), в якій би були чітко взаємопов'язані всі її елементи.

Оскільки у доступному для нас інформаційному полі відсутні наукові розробки щодо створення системи УД територіальної Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів, ми поставили собі за мету розробити власну систему УД і впровадити її у практичну діяльність Державної інспекції.

## **Експериментальна частина**

Насамперед було проведено детальний аналіз напрямів діяльності Державної інспекції за три роки (1999–2001 рр.) та документації, що їх відбиває: «Положення про Державну інспекцію в м. Києві», штатний розпис, індивідуальну номенклатуру справ; опис справ за минулі роки, класифікацію документів та кореспонденцію; реєстраційно-контрольну картотеку; відомчий перелік документів із зазначенням строків їх зберігання, діючі накази, положення, інструкції.

В основу роботи з управлінською документацією покладено системно-оглядовий метод та методи теорії управління. Для обґрунтування системи УД застосовували методи комплексного підходу в теорії управління та побудови моделей: концептуальної, логічної та фізичної [1–13].

### **Результати та їх обговорення**

З теоретичної точки зору діяльність Державної інспекції ґрунтуються на засадах концепції загального управління якістю (TQM) і може бути представлена циклом Демінга, який передбачає постійне вдосконалення якості у будь-якій сфері людської діяльності.

«Те, що не описано, не існує». Цей принцип GMP повною мірою відбиває стратегію Державної інспекції у методології забезпечення якості лікарських засобів.

Одним з основних елементів загальної концепції забезпечення якості є система документації, на якій, наче на каркасі, будується вся система якості.

На підставі аналізу літературних джерел та основних положень докumentalістики [1–13] ми пропонуємо таке визначення терміну «Система УД в територіальній Державній інспекції»: «це фіксований на паперових або інших носіях результат розвитку і постійного самовдосконалення цілісної комунікативної системи процесу отримання, опрацювання і передачі управлінської інформації, а також документальний опис усіх функцій, процесів, факторів внутрішньої та зовнішньої діяльності».

При цьому слід зазначити, що документи мають правове значення, оскільки є засобом засвідчення та зведення певних факторів, а також використовуються як джерела та носії інформації. В управлінській діяльності документ виступає як предмет і як результат праці. Робота Державної інспекції здійснюється на основі різних планів: обліку (складання й опрацювання статистичної бухгалтерської та оперативно-технічної документації), методичної роботи (видання інструкцій, методичних вказівок), контролю (збирання письмових відомостей про діяльність суб'єктів господарювання, видання приписів, розпоряджень, вказівок) тощо.

За Р. Антоні та Т.Тіорі і Д.Фрай [14, 15] в управлінні застосовуються рішення трьох категорій: стратегічні, тактичні й операційні. При цьому одержання, збереження, переробка і використання різних видів інформації є одним з основних елементів системи управління на всіх її рівнях і в усіх функціональних підрозділах.

Стратегічна мета впровадження системи УД — безперервне підвищення оперативності роботи апарату управління Державної інспекції та відповідальності виконавців.

При побудові концепції системи УД ми насамперед виходили з того, що вона повинна відбивати всі заходи, які виконує Державна інспекція у процесі здійснення державного контролю за виконанням суб'єктами господарської діяльності, розташованими у Києві, вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів, а також являти собою цілісну сукупність

усієї статистичної та динамічної інформації, необхідної для прийняття адекватних управлінських рішень, та забезпечувати дійовий контроль за їх виконанням.

Крім того, в основу побудови концепції системи УД покладено такі принципи:

- забезпечення можливості постійного поповнення та коректування інформаційної бази Державної інспекції;

- використання комплексного підходу як методу, що передбачає вивчення всіх питань та факторів діяльності Державної інспекції;

- забезпечення персоналу, що здійснює інспектування суб'єктів господарської діяльності та лабораторний контроль якості лікарських засобів, необхідною інформацією для успішного виконання своїх функцій, зменшення небезпеки виникнення помилок при усній комунікації;

- забезпечення начальника Державної інспекції інформацією, необхідною для прийняття адекватних рішень та правових заходів адміністративного впливу на керівників підприємств оптової та роздрібної торгівлі ліками в разі порушення законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів;

- підвищення ефективності роботи працівників кадрової служби, наведення і підтримування належного порядку в кадровому діловодстві;

- забезпечення начальника Державної інспекції постійною вірогідною інформацією про кількісний та якісний склад кадрів, їхній рух;

- забезпечення своєчасної підготовки необхідних відомостей, довідкових матеріалів та звітів для вищестоячих органів та місцевих органів виконавчої влади;

- мінімізація впливу можливих помилок.

Практична реалізація цих принципів у вигляді конкретних документів залежить від специфічних механізмів управління виробничу діяльністю Державної інспекції на основі УД.

Першим кроком у розробці системи УД було здійснення класифікації документів на внутрішні і зовнішні та подальший їх поділ на класи за найбільш загальними ознаками схожості та відмінності. При розробці класифікації враховувались відповідні вимоги ЄС, РІС, ВООЗ.

У результаті до внутрішніх документів було віднесено ті, що регламентують питання внутрішньої діяльності Державної інспекції і не виходять за її межі, до зовнішніх — вхідна та вихідна кореспонденція.

Крім цього, документи поділено на неконтрольовані та контролювані. Неконтрольовані документи оформляються та знаходяться в обігу довільним способом. До контролюваних віднесено документи, порядок оформлення і обіг яких проходить згідно з процедурою, затвердженою у Державній інспекції спеціально призначеним персоналом. Їх поділено на декілька груп залежно від ступеня значущості та порядку доступу для співробітників Державної інспекції.

Внутрішні документи було поділено на класи:

- інформаційні документи установи та майстер файл (загальні завдання Державної інспекції по забезпечення якості лікарських засобів);

- обов'язкова регламентуюча документація;

- обов'язкова реєстраційна документація;

- додаткова документація.

Для подальшої класифікації внутрішніх документів на групи як методологічну основу було використано систему письмової регламентації дій персоналу, що передбачає чітке слідування вказівкам санкціонованих письмових інструкцій при виконанні різноманітних операцій і процедур, що безпосередньо або опосередковано впливають на якість та ефективність діяльності Державної інспекції.

Письмові інструкції ми поділили на основні стандартні операційні процедури (ОСОП) і стандартні операційні процедури (СОП).

ОСОП — це санкціоновані письмові інструкції з виконання процедур загального або важливого характеру. До цієї категорії було віднесено, наприклад, ОСОПи «Організація загального та кадрового діловодства», «Питання підвищення ділової кваліфікації персоналу» та ін. Загальна кількість ОСОПів у системі УД нараховує 15 документів.

СОПи — це санкціоновані письмові інструкції, які визначають дії персоналу при здійсненні конкретних функцій, наприклад, порядок оформлення документів при виявленні в реалізації суб'єктом господарської діяльності незареєстрованих або з відсутнім сертифікатом якості лікарських засобів. Загальна кількість СОПів у системі УД — 48 документів.

Оскільки використання у практичній діяльності операційних процедур є способом захисту управлінського процесу від випадкових (помилкових) дій персоналу, надзвичайно важливим є те, щоб операційні процедури не тільки чітко і детально описували дії персоналу (при підготовці та здійсненні процесу інспектування, оформленні документів), а також передбачали виникнення позаштатних ситуацій. Як ілюстрацію наведемо змісті кількох СОПів.

Порядок роботи із зовнішніми документами регламентується стандартною операційною процедурою «Організація загального діловодства». СОП висвітлює питання документування та організації роботи з документами у процесі виконання управлінських дій і являє собою опис повного циклу опрацювання та руху документів з моменту їх створення (або одержання) до завершення виконання і відправлення. При підготовці документа були використані основні положення «Примірної інструкції з діловодства в міністерствах і відомствах України, органах державної влади, місцевого та регіонального самоврядування», «Державний стандарт України з діловодства і архівної справи», державний класифікатор управлінської документації, літературні джерела [5—7].

СОП «Актуалізація документів» передбачає, що ця процедура повинна проводитися регулярно щокварталу. Крім того, у випадку виявлення в документі невідповідності фактично виконуваному процесу внесення змін в СОП проводиться негайно.

У СОПі, в якому описано УД, визначено терміни зберігання і порядок передачі документів до архіву.

У СОПі «Ведення досьє на кожний суб'єкт господарської діяльності» розроблено перелік обов'язкових документів, які входять у склад досьє. Головна мета формування досьє — збирання і систематизація інформації про суб'єкт господарської діяльності від моменту одержання ліцензії і протягом усього часу господарювання суб'єкта на фармацевтичному ринку. В досьє входять такі документи: ліцензія, договір, акти інспектування, приписи, відповіді на приписи, контрольні перевірки виконання приписів тощо. Слід зазначити, що досьє повинно містити повну інформацію, завдяки якій можливо простежити всю динаміку діяльності конкретного суб'єкта господарювання фармацевтичного сектора.

Порядок складання досьє і перелік документів, які обов'язково мають бути включені у папку, описані в СОПі. Таким чином, склад папки стає контролюваним документом.

Треба відзначити, що процес впровадження системи УД неможливий без активної участі персоналу Державної інспекції. При цьому визначальне значення має регулярне навчання співробітників порядку та правилам роботи з документацією. Тільки за умови, що система УД буде зрозумілою всім співробітникам, вона буде успішно використовуватися і сприятиме підвищенню ефективності управлінської діяльності Державної інспекції.

## Висновки

1. Обґрунтовано необхідність функціонування й основні принципи системи УД на рівні територіальної Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів.
2. На основі моделювання виробничого процесу обґрунтовано типову структуру системи.
3. Розроблено функціональну модель УД, яка відбиває взаємозв'язок елементів системи у здійсненні державного контролю за додержанням суб'єктами господарської діяльності вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів.
4. Запропонована модель обґрунтовує єдність функцій контролю та організаційно-методичного забезпечення територіальної Державної інспекції.

1. Андреева В.И. Деловодство: Требование к документообороту фирмы. — М.: АО Бизнес-иск. Интел-Синтез, 1995. — 224 с.
2. Гвишианц Д.М. Организация и управление. — М.: Наука, 1972. — 535 с.
3. Грауб Дж., Вотняковский Х. Общая теория оптимальных алгоритмов. — М.: Мир, 1983. — 382 с.
4. Діденко А.Н. Сучасне діловодство. — К.: Либідь, 2001. — 383 с.
5. Закон України «Про лікарські засоби» // Відомості Верховної Ради України. — 1996. — № 22. — С. 285—297.
6. Зубенко Л.Г., Немцов В.Д., Чупріна М.О. Ділові папери в менеджменті. — К.: Ексоб, 2002. — 269 с.
7. Информационные технологии в бизнесе / Под ред. М.Желены. — С.-Пб.: Питер, 2002. — 1120 с.
8. Качалина Л.Н. Научная организация управленческого труда. Оргпроектирование. — М.: Экономика, 1973. — 255 с.
9. Люлина Н., Адамова И. // Ремедиум. — 2002. — Май. — С. 73.
10. Мартыненко В.Ф., Лотоцкий В.А., Попов Ю.В. Применение методов теории управления в аптечной службе. — М.: Медицина, 1989. — 268 с.
11. Палляха Ю.И. Организация общего и кадрового делопроизводства: В 2 ч. — К., 1997. — С. 1.
12. Рубинштейн М.И. Оптимальная группировка взаимосвязанных объектов. — М.: Наука, 1969. — 453 с.
13. Системы управления базами данных и знаний. — М.: Финансы и статистика, 1991. — 352 с.
14. Тиори Т., Фрай Дж. Проектирование структур баз данных. — М.: Мир, 1985. — 287 с.
15. Antony R. Plannig and Control System A. Frame — work for analysis Division of Research Graduate School — of Business Administration. — Harvard Universiti. — Boston, 1965. — Р. 126.

Надійшла до редакції 26.09.2002.

*Н.И.Паршина, Н.А.Ветютнева*

## СИСТЕМА УПРАВЛЕНЧЕСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ В ТЕРРИТОРИАЛЬНОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ИНСПЕКЦИИ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Разработаны методологические основы системы управленческой документации на уровне территориальной государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств. На основе моделирования производственного процесса обоснована типовая структура системы управленческой документации. Разработана функциональная модель системы управленческой документации на уровне территориальной государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств.

*N.I.Parchina, N.O.Vetutneva*

## SYSTEM OF THE ADMINISTRATIVE DOCUMENTATION IN TERRITORIAL STATE INSPECTION ON QUALITY SURVEILLANCE OF PHARMACEUTICALS

### SUMMARY

The methodological bases of system of the administrative documentation at a level of territorial State inspection on quality surveillance of pharmaceuticals are developed. On the basis of modeling production the sample frame of system Administrative Documentation is proved. The function model of system Administrative Documentation at a level of territorial state inspection on quality surveillance of pharmaceuticals is developed.

*В.М.ТОЛОЧКО, д-р фармац. наук, проф., І.А.КАЦАРА, провізор*

*Національний фармацевтичний університет*

## **МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО НОРМУВАННЯ ПЛОЩ ВИРОБНИЧИХ ПРИМИЩЕНЬ АПТЕЧНИХ БАЗ (СКЛАДІВ)**

За Правилами належної практики оптової реалізації лікарських засобів для людини (94/C63/03) та ст. 10 Директив Ради ЄС 92/25 ЄС від 31.03.1992 р., оптово-постачальна мережа повинна дотримуватись умов зберігання і транспортування лікарських засобів, для чого необхідно мати достатню кількість відповідних за площею приміщень для зберігання та реалізації лікарських засобів [2]. У розробленому МОЗ України проекті «Правил реалізації лікарських засобів», розділ 3 «Основні вимоги до приміщень аптечної бази (складу) та їх працівників», зазначено, що аптечні бази (склади) обов'язково повинні мати виробничі приміщення площею не менше 100 кв. м, а якщо суб'єкт господарювання здійснює закупівлю, зберігання та реалізацію лікарських засобів однієї фармакологічної групи або препарату, площа виробничих приміщень має бути не менше 30 кв. м [5].

Якщо взяти до уваги чинники, які необхідно врахувати при зберіганні лікарських засобів: фізично-хімічні властивості, фармакологічну дію, різноманіття номенклатури, об'єм товарних запасів, розташування товару за інтересами замовників тощо, стає очевидним, що забезпечити їх додержання в межах зазначених площ приміщень неможливо. Наприклад, лікарські засоби однієї і тієї ж фармакотерапевтичної групи можуть бути у вигляді різних лікарських форм, з різними властивостями та методами зберігання, способами вживання [3].

Таким чином, виникає проблема стосовно розрахунку площ приміщень, необхідних для зберігання лікарських засобів в умовах аптечних баз (складів) з додержанням відповідних вимог, що і обумовило напрямок нашого дослідження.

Об'єктом дослідень стала діяльність оптових фірм оптово-постачальної мережі вітчизняної фармацевтичної галузі десяти регіонів України: міст Києва, Дніпропетровська, Донецька та Київської, Житомирської, Луганської, Полтавської, Сумської і Харківської областей. Серед них були оптово-постачальні підприємства державної та комунальної (55 %) і недержавної (45 %) власності.

Встановлено, що до оптово-постачальної мережі належать підприємства і фірми, у яких обсяг реалізації лікарських засобів та інших товарів коливається в широких межах протягом року, кварталу та місяця. Беручи до уваги те, що за Державними будівельними нормами України [2] розрахунковим показником потужності оптових баз (складів) є об'єм товарної продукції, ми використовували цей показник у подальших дослідженнях [4], але насамперед довелося знайти варіанти його сталих значень. У результаті було встановлено, що найбільш сталі значення обсягу реалізації товарів (товарообігу) спостерігаються протягом місяця (30 календарних днів). Одночасно такий проміжок часу збігається з оборотністю складських залишків терміном 30 днів за умови, що середньостатистична ціна оптового відпуску ліків на вітчизняному фармацевтичному ринку не відрізняється від облікової ціни на медикаменти на аптечних базах (складах). Тому середньомісячні значення обсягу реалізації лікарських засобів на аптечних базах (складах) і було покладено в основу подальшого проведення їх групування.

Дослідження проводили шляхом аналітико-синтетичного поділу сукупності об'єктів на технологічні групи, що дозволило виділити їх частку для наступ-

ного вивчення. Згодом цю вибірку було використано для структурних групувань з метою створення класифікації аптечних баз (складів) за середньомісячним обсягом товарообігу. Кількість інтервалів при групуванні та їх величину визначали за відомими формулами [1]. На підставі розрахунків розроблено кілька варіантів групувань аптечних баз (складів), з яких було відібрано той, що найбільше відповідає загальним тенденціям розвитку дистрибуції в Україні та за кордоном, коли оптово-постачальна мережа об'єнується і концентрується і таким чином створюються потужні фірми та підприємства [6–9].

З даних, поданих у табл. 1, видно, що найвірогідніший варіант групування аптечних баз (складів) базується на п'яти групах з рівними інтервалами, які дорівнюють 200 тис. у.о. Саме при такому варіанті класифікації вдалося досягти найбільшої рівномірності розподілу досліджуваних об'єктів (рис. 1). Тому таке групування було покладено в основу класифікації аптечних баз (складів), яку використовували у подальших дослідженнях.

Далі ми досліджували виробничу діяльність аптечних баз (складів) та структуру товару, що знаходився в обігу і зберігався протягом середньомісячного терміну, за допомогою методу миттєвих наглядів, аналітико-дискретивного методу та безпосереднього вивчення (здійснено понад 1300 досліджуваних наглядів). Отримані результати обробляли математично-статистичними методами на базі ЕОМ. У результаті було встановлено, що в товаропросуванні, в т.ч. і у зберіганні товару, обов'язково слід брати до уваги співвідношення між усередненими габаритами однієї упаковки товару та її ціною. Тому було проведено заміри площин однієї чотириярусної стелажної полиці та прилягаючої до неї площині (відповідно до діючих норм і правил розміщення товару при зберіганні) в межах кожної групи товарів та класифікаційної групи, до якої відноситься аптечна база (склад), порівняно з їх товарообігом (у.о.). На підставі отриманих результатів було визначено співвідношення між виробничими площинами та середньостатистичним показником обсягу середньомісячного товарообігу. Вони і були покладені в основу нормативних значень середньомісячного обігу товарів на 1 кв.м (табл. 2).

З даних, наведених у табл. 2, видно, що в межах кожної класифікаційної групи аптечних баз (складів) встановлено норматив співвідношення між середньомісячним товарообігом і 1 кв.м площині. Таким чином, виходячи з середньомісячного товаро-

Таблиця 1  
Групування (класифікація) аптечних баз (складів) за обсягом середньомісячного товарообігу

Класифікаційна група	Інтервал значень середньомісячного товарообігу, тис. у. о.	Розподіл об'єктів, %
1	Більше 700	13,6
2	501–700	18,2
3	301–500	13,2
4	101–300	27,3
5	До 100	27,3

Таблиця 2  
Нормативи для розрахунків розмірів мінімальних площин виробничих приміщень аптечних баз (складів)

Класифікаційна група	Інтервал значень середньомісячного товарообігу, тис. у. о.	Норматив об'єму товарообігу на 1 кв. м, у. о.
1	Більше 700	635
2	501–700	532
3	301–500	425
4	101–300	318
5	до 100 *	230

\*Аптечні бази (склади) з обсягом середньомісячного товарообігу від 25 тис. у. о.



Рис. 1. Розподіл аптечних баз (складів) у межах класифікаційних груп за середньомісячним обсягом товарообігу

обігу аптечної бази (складу) і встановленого нормативу, можна розрахувати мінімальні площи виробничих приміщень аптечних баз (наприклад, 250 тис. у.о. : 318 = 786 кв. м).

Подальші дослідження показали, що співвідношення між усередненими габаритами однієї упаковки та її ціною коливається в межах деяких груп товарів. Так, відмінності значень співвідношень серед лікарських засобів вітчизняного та закордонного виробництва пов'язані з ціноутворенням на них. Тому за цією ознакою всі обігові товари аптечних баз (складів) поділено на три групи: лікарські засоби вітчизняного виробництва, лікарські засоби закордонного виробництва і предмети санітарії та гігієни. Встановлено, що співвідношення між цими групами у середньомісячному товарообігу різних аптечних баз (складів) коливається. Наприклад, питома вага немедикаментозної групи може сягати до 10, а в окремих випадках і до 50 %. За таких умов під час розрахунків мінімальних площ виробничих приміщень необхідно вносити корективи, бо товари немедикаментозної групи мають інші значення співвідношения між усередненими габаритами і цінами на них. Встановлено, що найчастіше співвідношення між зазначеними групами товарів на аптечних базах (складах) становлять відповідно 54, 42 і 4 % (рис. 2).

На підставі результатів, отриманих з використанням вищезгаданих методів, було визначено нормативні показники співвідношення між середньомісячним товарообігом і площами габаритів у межах кожної з трьох груп. З даних, наведених у табл. 3, видно, що такий норматив надається в межах класифікаційних груп товарів та їх структурних груп.

Таким чином, запропоновано методичні підходи до нормування розміру площ виробничих приміщень аптечних баз (складів) шляхом проведення послідовних розрахунків, які здійснюються на підставі обсягу середньомісячного товарообігу. Спочатку розраховується розмір мінімальних площ виробничих приміщень (табл. 2), а в разі потреби цей показник уточнюється з урахуванням групового співвідношення товару (табл. 3).

Результати досліджень покладено в основу розроблених нами методичних рекомендацій, які знайшли практичне використання на оптових фірмах, аптечних базах (складах) і підприємствах системи оптово-постачальної мережі вітчизняної фармацевтичної галузі.

Рис. 2. Частка окремих груп товарів у середньомісячному товарообігу аптечних баз (складів):

1 – лікарські засоби вітчизняного виробництва; 2 – лікарські засоби закордонного виробництва; 3 – предмети санітарії та гігієни, інші

Таблиця 3

*Нормативи для розрахунків розмірів мінімальних площ виробничих приміщень аптечних баз (складів) в межах окремих груп товарів*

Класифікаційна група	Інтервал значень середньомісячного товарообігу, тис. у.о.	Норматив об'єму товарообігу на 1 кв. м, у. о.		
		предмети санітарії та гігієни, інші	ЛЗ вітчизняного виробництва	ЛЗ закордонного виробництва
1	Більше 700	102	498	4423
2	501–700	91	409	3485
3	301–500	78	321	2629
4	101–300	62	237	1939
5	до 100*	45	172	1305

\*Аптечні бази (склади) з обсягом середньомісячного товарообігу від 25 тис. у.о.

## Висновки

1. Обґрунтовано класифікацію аптечних баз (складів) на підставі значень обсягу їх середньомісячного товарообігу.
2. Розроблено методику нормування площ виробничих приміщень аптечних баз (складів) залежно від обсягу їх діяльності, з урахуванням середньомісячного товарообігу і групового складу товарів.

1. Аккерманн Ш., Сміркис В. // Remedium. — 1997. — № 5. — С. 12—15.
2. Державні будівельні норми України. Будинки і споруди. Заклади охорони здоров'я ДБН В. 2.2-10-2001 // Юридичні аспекти фармації. — 2002. — № 11. — С. 13—14.
3. Печений О. // Провізор. — 2002. — № 14. — С. 3—4.
4. Правила надлежайшої практики оптової реалізації лекарственных препаратов для человека (94/C 63/03) // Фарматека. — 1998. — № 5. — С. 8—11.
5. Правила реалізації лікарських засобів (проект) // Юридичні аспекти фармації. — 2002. — № 7. — С. 21—32.
6. Словарь И.П. Общая теория статистики. — М.: Статистика, 1970. — 367 с.
7. Якунин В. // Remedium. — 1997. — № 5. — С. 16—18.
8. INIDO. Industry and Development. Global Report. — Vienna: Statistical Annex, 1993. — Р. 112.
9. Rasell M.E. // Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 332, № 17. — Р. 1164—1178.

Надійшла до редакції 18.09.2002.

*V.M. Толочко, I.A. Кацара*

## МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К НОРМИРОВАНИЮ ПЛОЩАДЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПОМЕЩЕНИЙ АПТЕЧНЫХ БАЗ (СКЛАДОВ)

Обоснованы варианты классификации аптечных баз (складов) на основании показателей объема среднемесячного товарооборота. Предложена методика нормирования площадей производственных помещений аптечных баз (складов) в зависимости от объема их деятельности, с учетом среднемесячного товарооборота и группового состава товаров.

*V.M. Tolochko, I.A. Katsara*

## METHODICAL APPROACHES TO AREAS SETTING OF PHARMACEUTICAL WAREHOUSES(STORAGES) MANUFACTURING BUILDINGS

### SUMMARY

We have grounded versions of pharmaceutical warehouses (storages) classification on the basis of volume indexes for monthly average commodity circulation. It has been suggested the methodic for areas setting for pharmaceutical warehouses (storages) manufacturing buildings depending from their activity volume allowing monthly average commodity circulation and goods structure.

**РЕДАКЦІЯ  
«ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЖУРНАЛУ»  
ЗАПРОШУЄ ДО СПІВПРАЦІ  
РЕКЛАМОДАВЦІВ**

# ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ В УКРАЇНІ

УДК 615.1:002.6

Т.Я.ОСТАШУК, провізор

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

## ДИФЕРЕНЦІЙОВАНІЙ ПІДХІД ДО ПОДАННЯ ІНФОРМАЦІЇ ПРО ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ У МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПЕРІОДИЧНИХ ВИДАННЯХ

На сьогодні в Україні відсутня інтегральна система фармацевтичної інформації. У попередній публікації нами було запропоновано шляхи її відновлення [1]. За даними опитування лікарів, проведеного у 2001 р., інформація, отримана з періодичних видань, є одним з ключових факторів, якими керується лікар при призначенні хворому того або іншого лікування [2]. У зв'язку з цим предметом нашого дослідження був аналіз інформації про нові лікарські засоби, опублікованої у періодичних виданнях, а об'єктом дослідження стали 16 українських медичних та фармацевтичних журналів. Аналогічно було проаналізовано публікації у 8 російських медичних журналах, які надходять до бібліотек нашої держави. З 24 досліджуваних журналів 5 видань були фармацевтичні, решта — медичні, з них 12 — вузькоспеціалізовані, 7 — широкопрофільні. Оскільки одним із найважливіших елементів інформаційної системи є сукупність джерел інформації про лікарські засоби, до інформаційних матеріалів ми відносили такі, які, на відміну від рекламних, містять дані порівняльного характеру з лікарськими засобами аналогічних груп, а також матеріали про негативний вплив, протипоказання тощо. Отже, в нашій роботі було поставлено такі завдання:

- виділити сукупність періодичних видань медичного та фармацевтичного характеру в Україні;
- виділити основні групи захворювань (за міжнародною класифікацією), про фармакотерапію яких є публікації в окремих періодичних виданнях;
- зібрати конкретну фактографічну інформацію про результати спостережень при практичному застосуванні лікарських засобів, яка на сьогодні відсутня у довідкових виданнях.

Виділені публікації було розділено на чотири групи. До першої увійшли статті науково-інформаційного характеру, в яких йдеться про огляд та підходи до лікування певної нозології, а не про окремий лікарський засіб, до другої групи — статті рекламино-інформаційного змісту, що є одним із підходів, який використовує фірма-виробник або дистрибутор для просування ліків на ринок. У третю групу входила візуальна реклама, у четверту — короткі повідомлення. Результати даної систематизації подано в табл. 1.

Таблиця 1

Результати систематизації публікацій за інформативним принципом

Назва, рік видання/№ журналу	Загальна кількість статей	Статті наукового характеру	Статті рекламино-інформаційного характеру	Візуальна реклама	Короткі повідомлення
<b>Медичні журнали</b>					
Вестник оториноларингологии					
2000/1	19	11	3	1	5
2000/2	22	15	4	2	3
Вестник офтальмологии					
2000/1	16	10	4	0	2
2000/2	17	10	4	0	3

Назва, рік видання/№ журналу	Загальна кількість статей	Статті наукового характеру	Статті рекламно-інформаційного характеру	Візуальна реклама	Короткі повідомлення
Галицький лікарський вісник					
2001/4	49	28	11	0	10
2002/1	49	23	12	0	14
Журнал вушних, носових і горлових хвороб					
2001/5	17	12	4	4	1
2001/4	18	16	2	2	0
Журнал неврологии и психиатрии					
2000/9	15	10	3	4	2
2000/10	14	11	1	2	2
2001/10	17	13	1	4	3
2001/11	18	12	4	4	2
Журнал практичного лікаря					
2001/5	22	7	11	0	4
2001/6	21	9	10	3	2
Кардиология					
2001/1	19	8	7	3	4
2001/2	14	7	4	5	3
Лікарська справа					
2002/1	39	23	14	0	2
2002/2	39	24	13	3	2
Междуннародный журнал медицинской практики					
2001/5	29	13	14	2	2
2001/6	30	14	13	2	3
Неврологический журнал					
2001/1	12	9	1	4	2
2001/2	11	6	4	5	1
Одеський медичний журнал					
2001/3	34	26	4	0	4
2002/1	39	29	7	0	5
Офтальмологический журнал					
1999/5	17	9	6	0	2
1999/6	13	11	1	0	1
Педіатрія					
2001/1	20	12	4	4	4
2001/2	31	12	8	3	11
Педіатрія акушерство та гінекологія					
2002/6	38	26	8	0	4
2002/5	26	22	1	1	3
Перинатологія та педіатрія					
2001/3	23	13	6	0	4
2001/4	21	13	8	0	0
Российский педиатрический журнал					
2001/1	13	10	1	0	2
2001/2	19	12	5	0	2
Український кардіологічний журнал					
2001/1	24	7	10	15	6
2001/2	31	13	15	16	3
Український медичний часопис					
2001/11(1 та 2)	21	9	11	4	1
2002/1 та 2	20	9	9	7	2
Український терапевтичний журнал					
2001/2	22	12	9	3	1
2001/3	18	11	6	1	0
Журнали з фармації					
Вісник фармації					
2001/12	13	11	2	0	0
2001/11	11	10	1	0	0
Еженедельник Аптека					
2002/13	22	11	6	43	5
2002/17	20	8	8	37	4
Клінічна фармація					
2001/3	35	7	12	2	16
2001/4	23	6	7	2	10
Провізор					
2002/1	21	8	9	5	4
2002/2	13	4	6	8	3
Фармацевтичний журнал					
2002/1	22	16	2	2	4
2002/2	21	18	3	2	4

Аналіз наведених у табл. 1 даних показав, що на інформацію про лікарські засоби найбільше зорієнтовані «Український медичний часопис», «Галицький лікарський вісник», «Журнал практичного лікаря», «Лікарська справа», «Український кардіологічний журнал», «Міжнародний журнал медичної практики», «Кардіологія».

До видань, що публікують інформацію переважно наукового характеру, слід віднести «Офтальмологический журнал», «Вестник офтальмологии», «Вестник оториноларингологии», «Российский педиатрический журнал», «Фармацевтичный журнал».

Інформацію про лікування розладів психіки та поведінки можна здобути у таких виданнях, як «Журнал неврологии и психиатрии», про хвороби нервої системи — у «Неврологическом журнале», про хвороби ока та його придаткового апарату — в «Офтальмологическом журнале», «Вестнике офтальмологии», інформацію про лікування хвороб вуха та соккоподібного відростку, хвороб органів дихання — в «Вестнике оториноларингологии», «Журналі вушних, носових та горлових хвороб», «Українському терапевтичному журналі», у журналі «Проблеми медицини», «Українському медичному часописі», «Галицькому лікарському віснику», «Журналі практичного лікаря». Інформацію про лікування та профілактику окремих станів, що виникають у перинатальному періоді, про вагітність, пологи та післяпологовий період можна прочитати у журналах: «Перинатологія та педіатрія», «Педіатрія, акушерство та гінекологія», «Педіатрія», «Российський педиатрический журнал», «Одеський медичний журнал». Інформація про лікування хвороб системи кровообігу подається в «Українському кардіологічному журналі» та у журналі «Кардиология».

Основною і найбільшою проблемою на сьогоднішній день є об'єктивна експертна оцінка інформації, що публікується. Перший прогресивний крок у цьому напрямі був зроблений журналом «Український медичний часопис», в якому особлива увага акцентується на доказовості в медицині та фармації. Тому нами був складений перелік кохрейнівських досліджень, проведених у 1983—1990 рр., результати яких опубліковано в Україні в 2000—2002 рр. Інформація, яка, на наш погляд, заслуговує на особливу увагу, наведена у табл. 2.

Таблиця 2

*Перелік кохрейнівських досліджень, результатами яких опубліковано в «Українському медичному часописі» у 2000—2002 роках*

Препарат або субстанція, що досліджували	Застосування	Основні результати
Антагоністи кальцію	Як додаткова терапія при медикаментозно-резистентній епілепсії	Незначна ефективність
Антибіотики	При діареї мандрівників	Результати шести досліджень підтвердили одужання через 72 год, але було зафіксовано низку побічних ефектів
	При застудних захворюваннях	Немає достатніх доказів ефективності застосування антибіотиків для лікування респіраторних захворювань при великій кількості побічних реакцій організму
	При гострому болю в горлі	Застосування антибіотиків має низку переваг, але в цілому ефективність помірна
Антигіпертензивні засоби	При лікуванні людей похилого віку	Виявлено стійкий антигіпертензивний ефект, смертність знижується на 95—97 %
Антидепресанти (триціклічні)	Те ж	Результати 17 досліджень показали ефективність використання антидепресантів у достатньо високих дозах протягом шести тижнів

Препарат або субстанція, що досліджували	Застосування	Основні результати
Ацелюлярні вакцини	При кашлюку у дітей	Ефективними є багатокомпонентні вакцини. Розвиток побічних реакцій мало ймовірний
Ацетилсаліцилова кислота	При судинній деменції	Ефективність не доведена
Вітамін А	При лікуванні кору у дітей	Для підтвердження ефективності не достатньо доказів
Вітамін С	Для профілактики застудних захворювань	Щоденний прийом у дозі 1000 мг зменшує вираженість симптомів на 7 %. Збільшувати дозу не рекомендується
Вітамін Е	При лікуванні хвороби Альцгеймера	Ефективність підтверджено недостатньо
Інгібітори нейромініази	При грипі	Зменшують інтервал перебігу хвороби на 1 день
Зонізамід	При епілепсії	Результати трьох досліджень (499 пацієнтів) в дозі 400 мг/добу показали зменшення частоти нападів на 50 %
Карбамазепін	Для монотерапії при епілепсії	Результати показали, що даний препарат збільшує ремісію на 87 %, але форма епілепсії врахована не була
Кортикостероїди	При лікуванні загострень атеросклерозу	Доведена ефективність у 95 % пацієнтів
Мелатонін	Для профілактики та лікування синдрому швидкого пересування	Результати 10 досліджень довели ефективність мелатоніну при знятті зазначеного синдрому
Метформін	При вивченні частоти виникнення лактацидоzu при лікуванні цукрового діабету 2 типу	Проведено 176 порівняльних досліджень щодо вивчення частоти розвитку лактацидоzu. Виявлено 8,7 випадку розвитку лактацидоzu на 100 тис. пацієнтів
Нікотин	Для ефективності і безпеки пацієнтів з хворобою Альцгеймера	Ефективність не доведена
Нестероїдні протизапальні засоби	При болю в поперековому відділі	Результати 51 дослідження потверджують ефективність використання даної групи препаратів, проте вона є короткочасною. Ці засоби можуть використовуватися для симптоматичної терапії
Препарати ехінацеї	Для профілактики і лікування застудних захворювань	Відзначено ефективність препаратів ехінацеї для профілактики застудних захворювань
Препарати кальцію	При вагітності	Додатковий прийом кальцію ефективний для жінок з високим ризиком виникнення артеріальної гіпертензії
Препарати цинку	При лікуванні гострих респіраторних інфекцій	В огляд включені сім досліджень. Лікування не зменшує тривалості захворювання
Ридергін	При деменції	Ефективність препарату в 12 дослідженнях становить 95 %
Трава звіробою	При депресії	Доведена ефективність порівняно з плацебо і менша ефективність, ніж у комбінованих препаратів
Цизаприд	При лікуванні гастроентерального рефлюксу у дітей	Не отримано переконливих доказів щодо ефективності препарату

Окремо слід відмітити «Міжнародний журнал медичні практики», який ставить високі вимоги до публікацій. Основним принципом відбору статей в ньому є об'єктивний підхід до аналізу фармакотерапевтичних показників, бажаних та небажаних фармакологічних наслідків при впровадженні схем лікування тим або іншим лікарським засобом. Щороку інформація тематично групується і подається загальним масивом у тематичному покажчику, що значно спрощує і полегшує роботу з журналом. Оскільки зазначений журнал є російським виданням, нами було виділено найцікавішу інформацію про лікарські засоби, зареєстровані в Україні (табл. 3).

Таблиця 3

*Результати досліджень інформаційних матеріалів стосовно деяких лікарських засобів, опублікованих у «Міжнародному журналі медичні практики» у 1999—2001 роках*

Назва препарату або групи препаратів	Інформація, що заслуговує на особливу увагу
Амоксицилін	Найбільш ефективний при запальних процесах середнього вуха у дітей до 2-х років
Антидепресанти	Прийом селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну хворі переносять краще, ніж прийом трициклічних антидепресантів
Аспірин	Вважається найбезпечнішим антикоагулянтом, але не зменшує розвитку інсультів. Має низку небажаних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту
Бета-блокатори	При лікуванні стабільної стенокардії бета-блокатори так само ефективні, як і антагоністи кальцію, але рідше викликають побічні реакції
Варфарин	Відмічено високу ефективність препарату методом індивідуального підбору, але в деяких випадках низкомолекулярний гепарин дає кращий результат
Вітамін Е	Вживання вітаміну Е не знижує ризик розвитку інсультів, але знижує ризик розвитку небажаних ефектів у хворих при гемодіалізі
Вода стерильна	Підшкірне введення стерильної води у поперековий відділ зменшує інтенсивність болю у першому періоді пологів
Дилтіазем	Монотерапія така ж ефективна, як і в комбінації з діуретиками та бета-блокаторами
Каптопріл	За ефективністю прирівнений до лозартану, але важче переноситься хворими та частіше супроводжується розвитком інсультів
Магнію сульфат	Доведена ефективність введення для зняття важких нападів бронхіальної астми
Метопролол	Препарат знижує смертність і частоту госпіталізації хворих та вираженість симptomів хронічної серцевої недостатності
Ніфедіпін	При артеріальній гіпертензії монотерапія знижує смертність краще, ніж комбінована терапія гідрохлортіазидом і амілоридом
Омепразол	Ефективний для внутрішньовенного введення при шлункових кровотечах
Пеніцилін	При стрептококовому тонзилофарингіті феноксиметилпеніцилін ефективний при прийомі двічі на день
Тамоксифен	Ефективний для профілактики раку молочної залози
Целебрекс (Целекоксіб)	За ефективністю прирівнений до напроксену, але менше побічних ефектів збоку шлунково-кишкового тракту

Крім того, доцільно констатувати факт, що важлива для фармацевтичних працівників інформація пов'язана з проблемою фармацевтичної опіки, яка вивчена і систематизована І.А.Зупанцем та співавторами [3, 4].

Отже нами було виділено основні українські, а також деякі інші періодичні видання, що надходять до медичних бібліотек нашої держави, в яких публікуються інформаційні матеріали про лікарські засоби і які можуть являти інтерес для аптечних працівників. Наведено нові дані про результати досліджень стосовно дії лікарських препаратів.

## Висновки

1. Систематизовано основні підходи до аналізу інформації, яка подається у медичних та фармацевтичних періодичних виданнях.

2. З урахуванням того, що проблема доказової медицини та фармації на сьогоднішній день особливо актуальна, зібрано конкретну фактографічну інформацію про результати спостережень при практичному застосуванні лікарських засобів, яка відсутня у довідкових виданнях.

3. Показано доцільність проведення аналітичної роботи з періодичними матеріалами, які носять інформаційний характер і надходять до бібліотек України.

1. Осташук Т.Я. // Фармац. журн. — 2002. — № 2. — С. 10.
2. Рачиба С. // Еженедельник Аптека. — 2001. — № 47. — С. 8.
3. Зупанець І.А., Бездетко Н.В., Гринцов Е.Ф. та ін. // Провізор. — 2002. — № 15. — С. 21.
4. Фармацевтическая опека / Под ред В.П. Черныха, И.А.Зупанца, В.А.Усенко. — Х.: Золотые страницы. 2002. — 264 с.

Надійшла до редакції 07.10.2002.

*Т.Я. Осташук*

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПОДАЧЕ ИНФОРМАЦИИ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ В МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЯХ

Систематизированы основные подходы к анализу информации, которая подается в медицинских и фармацевтических периодических изданиях. Собраны основные данные о результатах корейновских исследований некоторых групп препаратов, которые отсутствуют в справочной литературе.

*T.Ja. Ostaschuk*

## THE DIFFERENTIAL APPROACH TO SUBMISSION OF THE INFORMATION ON MEDICAL PRODUCTS IN MEDICAL AND PHARMACEUTICAL EDITIONS

### SUMMARY

In clause the basic approaches to the analysis of the information which moves in medical and pharmaceutical periodicals are systematized. A specification on results cochrain researches of some groups of preparations which are absent in reference books are collected.

## ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

*А.П.МЕШКОВСЬКИЙ, Москва*

### ПРО ДОКУМЕНТИ ВООЗ У СФЕРІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ\*

За останніх три-четири роки у Російській Федерації чимало зроблено у плані регулювання оборотності ліків: набрав чинності базовий Закон про лікарські засоби (1998 р.), прийнято велику кількість підзаконних нормативних актів, сформульовано (у тій або іншій формі) кодекси належної професійної діяльності (GMP, GCP, GLP) і розпочато їх впровадження. Проте існує думка, що фармацевтичний ринок країни розвивається хаотично («Економический вестник фармации», 2001, № 12, с. 24), і з даним твердженням важко не погодитися. На численні недоліки у цій сфері неодноразово звертали увагу в різних профільних виданнях. Сьогодні чимало чиновників сподіваються виключно на зміщення владної вертикалі в галузі. Очевидно, для боротьби з хаосом

\*Стаття публікується з деякими скороченнями.

створена і фармацевтична інспекція. Наголос на владні повноваження зроблено і в термінології. Лише у Росії є Департамент державного контролю якості, Науковий центр експертизи і державного контролю, державні Фармакологічний та Фармакопейний комітети, Державна фармакопея і державна реєстрація лікарських засобів.

Для порівняння звернемося до практики країн, що входять у так званий «Золотий мільярд»\*. Згадаємо для прикладу відповідні терміни, які використовуються у США. Провідний орган управління у даній галузі має назву Адміністрація з харчових та лікарських продуктів (FDA). Необхідну наукову роботу виконують два центри — з оцінки та вивчення ліків (CDER) і біологічних продуктів (CBER). Процедура допуску нових препаратів у продаж іменується схваленням (approval); фармакопея США, яка вважається провідною у світі, випускається приватною організацією. Проте це виняток. В інших розвинутих країнах фармакопеї, як правило, видаються під патронатом держави, але не називаються державними. Інакше кажучи, в «цивілізованих» країнах слово «державний» звичайно не включається в назви установ, програм або процедур.

Демократичний державний устрій не виключає важливої ролі органів виконавчої влади у фармацевтичному секторі: саме вони встановлюють «правила гри» і активно контролюють додержання цих правил. Втім, нормалізація лікарського ринку досягається не за рахунок встановлення диктатури держави, а шляхом його тісного співробітництва з іншими «держателями акцій» лікарського забезпечення. До таких відносять приватний сектор, громадянське суспільство і систему ООН. Як уявляється, практика розмахування державним прапором погано поєднується з курсом на встановлення і збереження партнерських відносин держави з цими зацікавленими сторонами.

За умов ринкової економіки основне навантаження у створенні, вивченні, виробництві та розподілі ліків припадає на приватний сектор. Особлива роль у розробці нових, ефективних медикаментів і в інвестуванні у фармацевтичне виробництво належить транснаціональним корпораціям. Практика показала, що держава успішно справляється зі своїм завданням там, де вона не намагається командувати бізнесом, але прагне зацікавити його у підтримці національної політики лікарського забезпечення.

Розумна політика держави відносно громадянського суспільства полягає в залученні його інститутів — громадських об'єднань, професійних асоціацій, незалежних ЗМІ та університетських вчених — до формування і реалізації національної лікарської політики та її окремих напрямків. У фармацевтичному секторі розвинутих країн широко розповсюджена практика публікацій проектів нормативних актів з метою обліку пропозицій зацікавлених сторін. Державні органи цих країн постійно прагнуть розширення гласності (прозорості) своїх планів та дій, прислуховуються до думки захисників інтересів споживачів ліків.

Слід відмітити і те, що в останнє десятиліття в індустріальних країнах і у багатьох країнах, що розвиваються, підвищується вплив окремих громадян і сімей (households) на обсяг і структуру споживання ліків. Відповідно, зростає роль рішень, прийнятих у межах сімейних бюджетів, у формуванні лікарського ринку. Цьому сприяють і всезростаюча грамотність населення, інтерес громадян до свого здоров'я, активізація рекламних зусиль фармацевтичних виробників і розширення доступності об'єктивної інформації про ліки, у т.ч. через Інтернет.

\*Сюди умовно можна віднести 30 держав — членів Організації економічного співробітництва і розвитку: Австралію, Австрію, Бельгію, Великобританію, Угорщину, Німеччину, Грецію, Данію, Ірландію, Ісландію, Іспанію, Італію, Канаду, Люксембург, Мексику, Нідерланди, Нову Зеландію, Норвегію, Польщу, Португалію, Словаччину, США, Турцію, Фінляндію, Францію, Чеську Республіку, Швецію, Швейцарію, Південну Корею та Японію.

Лікарський ринок більшості країн значною мірою залежить від експорту та імпорту сировини і готових препаратів, виконаних за рубежем досліджень та розробок, зареєстрованих в інших державах патентів і торгових марок тощо. Не випадково на відкритті Міжнародного фармацевтичного конгресу у Відні (2000 р.) ключовий виступ було присвячено проблемі глобалізації світової економіки. Таким чином, у фармацевтичному секторі винятково велику роль відіграє світове співтовариство. При цьому, не принижуючи ролі глобальних неурядових організацій та різних форм регіонального співробітництва, вирішальним фактором у цій сфері треба, очевидно, вважати спеціалізовані агентства системи ООН. Насамперед це ВООЗ, Міжнародне агентство по боротьбі зі СНІДом (UNAIDS), Світовий банк, ВОІВ\* та ЮНІДО\*\*, а з 1995 р. також і ВТО. Слід відмітити, що система ООН, яка активно співробітчує з найважливішими неурядовими організаціями, полегшує зацікавленим країнам використання матеріалів останніх. У фармацевтичному секторі йдеться, зокрема, про рекомендації FIP та ICO.

Особливо справедливе це для країн з середнім рівнем прибутків. Саме вони найбільш широко використовують інформацію і методичну підтримку, яку їм подають спеціалізовані заклади системи ООН. Індустріальні держави, не уникнути участі у глобальних організаціях, роблять особливий наголос на співробітництві в межах замкнених об'єднань (ЄС, Рада Європи, РІС, ICH, IFPMA). З іншого боку, найбідніші країни світу не мають достатньої інфраструктури для використання міжнародних нормативно-методичних та інформаційних матеріалів. Від Світового Співтовариства держави цієї групи одержують, як правило, лише економічну допомогу.

У радянський період наша країна, базуючись на ракетно-ядерному потенціалі, успіхах у космосі та «перевагах соціалізму», позиціонувала себе в ряду світових лідерів. Саме тоді і сформувалося зневажливе ставлення до рекомендацій системи ООН. У ті роки від працівників союзного Міністерства охорони здоров'я доводилося неодноразово чути коментарі з приводу матеріалів ВООЗ. «Це не для нас. Ми — не Чорна Африка». Ця теза використовується і в наші дні. Між тим, за оцінками зарубіжних фахівців, Росія на сьогоднішній день відноситься до категорії держав з проміжним рівнем доходів населення. Нині середній достаток у країні приблизно рівний такому в ряді держав — виробників пататів та ямсу\*\*\*, а в деяких випадках навіть нижчий.

З урахуванням цього було б корисно замислитися про справжнє місце Росії у сучасному світі і, відповідно, переглянути своє ставлення до світового досвіду.

Не можна не враховувати і ріст ролі ВООЗ у сучасному світі. За останніх 20 років в межах фармацевтичних програм ВООЗ підготовлено тисячі методичних, інформаційних та довідкових матеріалів відносно стратегії і тактики лікарського забезпечення населення, які узагальнюють досвід Світового Співтовариства. Сюди входять документи найрізноманітнішого рівня і характеру, починаючи від резолюцій Всесвітньої асамблей охорони здоров'я, прийнятих більшістю голосів міністрів охорони здоров'я всіх країн, до вузькоспеціалізованих рекомендацій невеликих експертних груп. Низка корисних матеріалів випущена й іншими підрозділами Організації, зокрема, зайнятими боротьбою з

\*Всесвітня організація з охорони інтелектуальної власності.

\*\*Організація ООН з промислового розвитку.

\*\*\*За розрахунками, основаними на даних Світового банку, в одній категорії з Росією (середній рівень доходів населення) знаходяться, зокрема, Ботсвана, Екваторіальна Гвінея, Фіджі, Габон, Намібія, Самоа, Свазiland, Тринідад і Тобаго. Краще росіян живуть, наприклад, в Антигуа та Барбуде, Гваделупі, Новій Кaledонії, Французькій Полінезії, на Бермудських та Сейшельських островах.

конкретними захворюваннями. В останні роки розширюється практика спільного складання документів кількома організаціями системи ООН.

Найважливіші з цих матеріалів, які об'єктивно являють інтерес для працівників фармацевтичного сектора, надходять на адресу МОЗ РФ, однак до практичного їх використання справа, як правило, не доходить. Причин такого становища декілька: мовний бар'єр, небажання вивчати зарубіжний досвід, персональні та корпоративні амбіції, особиста і групова зацікавленість у збереженні існуючих порядків. Головна ж причина, як уявляється, — це нерозуміння багатьма фахівцями галузі того факту, що наробки Організації — наші здобутки, оплачені (у т.ч.) за рахунок регулярних внесків РФ у бюджет ВООЗ.

Останнім часом намітилося деяке просування в частині визнання ВООЗ російськими фармацевтичними керівниками. Представників Організації за прошують для участі в деяких національних конференціях. Наприкінці 2001 р. у Москві було проведено нараду щодо поліпшення роботи центрів ВООЗ, що співробітничають. У лютому 2002 р. укладено угоду про співробітництво МОЗ РФ з Європейським регіональним бюро ВООЗ. Тематика угоди поширюється і на лікарські препарати. Таким чином, зміцнюються передумови для використання матеріалів ВООЗ у роботі Міністерства. Наприклад, при розгляді опублікованих у Росії «Правил доклінічних досліджень безпечності та ефективності фармакологічних речовин» відмічалось, що вони не можуть вважатися повністю гармонізованими з аналогічними зарубіжними документами (GLP). На початку 2002 р. вийшов друком збірник міжнародних документів щодо правил GLP, який міг би бути використаний для доробки вітчизняних «Правил». Збірник підготовлений однією з програм ВООЗ разом з іншими закладами Системи ООН.

Крім того, за останній час видано:

— Handbook. Good Laboratory Practice (GLP) Quality practices for regulated non-clinical research and development. UNDP/World Bank/WHO. — Geneva, Switzerland, 2001.

Керівництво з правил GLP, що застосовуються до неклінічних досліджень. Використовують для лабораторних досліджень хімічних речовин при розробці лікарських препаратів. Складено на підставі документів та матеріалів Організації з економічного співробітництва та розвитку (OECD). — 243 с.

— Quality assurance of pharmaceutical. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2. Good manufacturing practices and inspection. — WHO, Geneva, 1999.

Забезпечення якості фармацевтичних препаратів. Збірник методичних та довідкових матеріалів. Т. 2. Правила GMP та інспектування. — 196 с.

— Theme paper for discussion. Effective Drug Regulation: What can countries do? — Geneva, March 1999 WHO/ HTP/ EDM/ MAC (11)/99.6.

Ефективне регулювання лікарського обігу: що можуть зробити країни? Дискусійний документ, підготовлений співробітниками Секретаріату ВООЗ для засідання Консультативного комітету з лікарської політики при Виконкомі ВООЗ. Містить огляд і аналіз досвіду різних країн у сфері регулювання лікарського ринку. — 53 с.

— Operational Principles for Good Pharmaceutical Procurement. Interagency Guidelines WHO, UNICEF, UNPF, WB. WHO/ EDM/ PAR/ 99.5. — Geneva, Switzerland, 1999.

Організаційні принципи належного фармацевтичного постачання.

Рекомендації Міжагентської групи з фармацевтичних питань, підготовлені за участю представників ВООЗ, ЮНІСЕФ (Дитячий фонд ООН), Фонду народонаселення ООН та Світового банку. — 24 с.

— Вихідні матеріали для фармацевтичних препаратів: питання контролю і безпечної торгівлі. Женева, 25–27 травня 1998 р. Доповідь. WHO/ PHARM/ 98.605 Всесвітня організація охорони здоров'я. — 10 с.

— Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products. A manual for a Drug Regulatory Authority. WHO/ DMP/ RGS/ 98.5. WHO. — Geneva, 1999.

Реєстрація фармацевтичних продуктів, з особливим наголосом на відтворені препарати. Керівництво для органів нормативного контролю лікарських засобів. Збірник методичних рекомендацій з удосконалення системи оцінки та реєстрації ліків, насамперед дженериків. — 213 с.

«Фарматека». — 2000. — № 6.

## НА ДОПОМОГУ ПРОВІЗОРУ

УДК 614.27

*E.E.ЗВАРТАУ, О.І.КАРПОВ*

*Інститут фармакології ім. А.В.Вальдмана Санкт-Петербурзького державного медичного університету ім. акад. І.П.Павлова*

### РОЛЬ ПРОВІЗОРІВ У ПОПЕРЕДЖЕННІ ТЯЖКИХ УСКЛАДНЕНИЙ СИМПТОМАТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Під самолікуванням мають на увазі не тільки відповідальність хворого за свій стан здоров'я і можливі наслідки від застосування самостійно придбаних лікарських засобів, але і відповідальну роль провізора, який відпустив ці ліки споживачеві. Провізор або фармацевт по суті є єдиним консультантом пацієнта, тим фахівцем системи охорони здоров'я, який може реально регулювати споживання ліків безрецептурного відпуску і, найголовніше, попереджувати їх негативну дію на стан організму потенційного споживача. Останнє особливо важливе, беручи до уваги лякаючі масштаби даних про тяжкі наслідки застосування начебто безпечних у минулому засобів, які постійно публікуються у пресі. Тому необхідно, щоб провізор мав достатні і сучасні знання не лише про властивості ліків, які він відпускає без рецепта, але і про їх можливу негативну дію; особливо це стосується засобів, що застосовуються у періоди епідемії грипу та «застудних» захворювань.

Кількість споживачів симптоматичних засобів від застуди і грипу щороку становить десятки і сотні мільйонів чоловік. Тільки у США за приблизними оцінками кожний дорослий 2–3 рази на рік хворіє на гострі респіраторні інфекції, а кожна дитина — до 6–8 разів на рік, причому у 4 % випадків ця інфекція ускладнюється синуситом, гострим середнім отитом тощо.

Особливу увагу питанню безпечності засобів від застуди і грипу стали приділяти після опублікування наприкінці 2000 р. результатів крупного епідеміологічного дослідження, проведеного у США. Вони показали взаємо-зв'язок розвитку геморагічного інсульту і прийому фенілпропаноламіну — поширеного засобу для усунення закладеності носа при застудних захворюваннях та грипі. Як засіб для полегшення носового дихання при застудних захворюваннях традиційно використовуються місцеві (краплі, спрей) і системні (для прийому всередину) препарати. Останні включають судинозвужувальні засоби (деконгестанти) і антигістамінні препарати.

У Російській Федерації з судинозвужувальних засобів для безрецептурного відпуску у складі комбінованих препаратів від застуди і грипу були дозволені фенілпропаноламіну гідрохлорид, псевдофедрину гідрохлорид та фенілефрину гідрохлорид. Механізм дії цих засобів однаковий — стимуляція альфа1-адренорецепторів, що приводить до звужування судин, зменшення їх проникності, зниження набряку слизової порожнини носа, зменшення кількості виділень з носа і як наслідок — до полегшення носового дихання. Однак вони відрізняються один від одного характером і вираженістю системних ефектів, а отже, і частотою небажаних реакцій.

Найпоширеніші засоби для симптоматичного лікування «застудних» захворювань, зареєстровані в Росії, такі: фенілпропаноламін (торгові назви Кольдакт, Контак, Ефект, Ефект Плюс), псевдофедрин (торгові назви Анти-флу, Нурофен Стопколд), фенілефрин (торгові назви Колдрекс, Тера-Флу).

До недавнього часу фенілпропаноламін вважали одним з перспективних деконгестантів. До його переваг можна віднести оптимальну швидкість настання ефекту і достатню тривалість дії. Разом з тим, можливий зв'язок порушення мозкового кровообігу із застосуванням фенілпропаноламіну давно обговорювався в літературі. Особливе занепокоєння викликає той факт, що можливість ураження центральної нервової системи не виключалась не тільки в осіб похилого віку або тих, що мали порушення церебрального кровообігу в анамнезі, але і у молодих, у минулому здорових людей. У 1992 р. FDA рекомендувало провести масштабні фармацеутичні дослідження, об'єктом котрих повинен був стати фенілпропаноламін, який широко використовувався не тільки як деконгестант, але і як засіб для зниження апетиту.

Нещодавно опубліковано результати одного з таких проспективних досліджень — HSP (Hemorrhage Stroke Project), яке проводилось у 1994—1999 рр. у США. Усього в дослідженні було задіяно 702 хворих, що одержували цей препарат до госпіталізації, і 1376 хворих з інсультом, які не одержували його (контрольна група). Відносний ризик (у осіб, які не вживали препарат, він оцінювався як 1) розвитку геморагічного інсульту внаслідок застосування фенілпропаноламіну в малих дозах як засобу від застуди і грипу становив 1,23 ( $p < 0,25$ ), що може свідчити про небезпеку його застосування. Цей побічний ефект, очевидно, є дозозалежним, про що свідчить факт достовірного зростання ризику порушення мозкового кровообігу у 13 разів (відносний ризик 15,92;  $p < 0,01$ ) у тих випадках, коли фенілпропаноламін застосовувався у великих дозах для пригнічення апетиту. Поряд з геморагічним інсультом він, як і всі симпатоміметики, здатний викликати підвищення артеріального тиску (AT), що, у свою чергу, і може бути поясненням внутрішньочерепних крововиливів при його застосуванні. Крім того, при його застосуванні є ризик виникнення серцевих аритмій, тремору, неспокою та безсоння, що зумовлено не лише його безпосередньою дією, але і ефектом його метаболітів.

Великі труднощі, зумовлені взаємодією фенілпропаноламіну з іншими лікарськими речовинами, можуть виникнути при прийнятті рішення про його призначення у хворих, що одержують бета-адреноблокатори, інгібітори МАО, теофілін.

На підставі результатів епідеміологічних досліджень і високого ризику тяжких ускладнень Державний фармакологічний комітет МОЗ РФ у листопаді 2000 р. прийняв рішення про обмеження застосування фенілпропаноламіну і псевдофедрину у Російській Федерації та переведення препаратів, які містять ці речовини, до рецептурного списку незалежно від кількості даних речовин у лікарській формі.

Одним з перших деконгестантів був ефедрин, перевагами якого можна вважати швидку і тривалу у часі протиабрякову дію, пов'язану зі стійкістю препарату до руйнуючої дії ферментів. Однак ефедрин, викликаючи небажані

центральні ефекти, здатний формувати патологічне привикання і пристрасть, у зв'язку з чим входить до списку А і не підлягає широкому використанню.

Псевдоефедрин — стереоізомер ефедрину — у поєднанні з парацетамолом ефективно усуває набряк слизової оболонки носа і використовується як деконгестант в оториноларингології для попередження бактеріального синуситу. Він не так виражено стимулює нервову систему, як ефедрин, але збільшує кількість серцевих скорочень і підвищує системний АТ. Особливу настороженість викликає той факт, що він значно підвищує опір мозкових артерій, що збільшує ризик розвитку геморагічного інсульту. Найбільше піддається цьому ефекту хворі похилого віку, що створює додаткові труднощі при призначенні цього препарату і вимагає ретельного лікарського контролю за процесом лікування. Саме ця обставина примусила кілька років тому відмінити реєстрацію засобів, які містять псевдоефедрин, як безрецептурних на Заході, а з листопада 2000 р. — у Російській Федерації. Крім того, відомі випадки використання псевдоефедрину в немедичних цілях, що покладає додаткову відповідальність на лікаря, який призначив лікування.

Альтернативою вищенаведеним засобам нині є фенілефрин, який розглядається як безпечний деконгестант для прийому всередину у більшості країн. За фармакологічними властивостями він вважається селективним альфа<sub>1</sub>-адrenoагоністом, за рахунок чого і проявляє судинозвужувальну дію, яка використовується для зменшення набряку слизової носа. В дозі 10 мг він викликає об'єктивно реєстроване звільнення закладених носових ходів, у хворих з ринітом — зниження опору при диханні через ніс на 15—30—60-ій хвилинах на 11—21 і 38 % відповідно. У цих дозах, дозволених для безрецептурного відпуску, він практично не підвищує АТ і не має центрального стимулюючого ефекту. За період від 1995 до 2000 р. у Великобританії було продано понад 19 млн. упаковок препаратів для симптоматичного лікування «застудних» захворювань, що містили парацетамол, фенілефрин та аскорбінову кислоту. Лише у двох випадках було одержано відомості про розвиток небажаних лікарських реакцій, які не являли загрози для здоров'я хворих. Незважаючи на сприятливий фармакокінетичний профіль фенілефрину при ентеральному прийомі, слід мати на увазі, що у пацієнтів з артеріальною гіпертонією, гіпертиреозом, серцево-судинною патологією, діабетом він може викликати підвищення АТ, у зв'язку з чим у цих випадках доцільно проконсультуватися з лікарем. Однак, як правило, для розвитку даних ефектів необхідна разова доза всередину 40—60 мг, яка в чотири рази перевищує дозу фенілефрину у безрецептурних комбінованих препаратах.

Кожний лікарський засіб має свої обмеження, однак серед системних де-конгестантів фенілефрин є найбезпечнішим засобом для системного застосування, дозволеним до безрецептурного відпуску у Російській Федерації у складі комбінованих засобів від застуди та грипу.

Не викликає сумнівів, що безумовне виконання рішень Державного фармакологічного комітету МОЗ РФ про обмеження відпуску препаратів, які містять псевдоефедрин і фенілпропаноламін, сприятиме зниженню тяжких ускладнень симптоматичної терапії застуди і грипу. У цій роботі велика роль належить провізорам та фармацевтам, які повинні відповідальніше ставитися до відпуску ліків для симптоматичного лікування навіть, здавалося б, таких банальних захворювань, як респіраторні вірусні інфекції. Важливо, щоб працівники аптечних організацій інформували покупців про можливі небажані ефекти симптоматичних засобів від застуди і грипу і рекомендували найбільш безпечні з них.

*Ю.Б.БІЛОУСОВ, К.Г.ГУРЕВИЧ, Москва*

## **ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ З ЇЖЕЮ**

При вивченні питань безпечності застосування лікарських засобів основну увагу звичайно приділяють взаємодії кількох лікарських препаратів, індивідуальній непереносності лікарських засобів і особливостям їх розподілу/введення, пов'язаному з основним і супутніми захворюваннями, що є у пацієнта, або їх ускладненнями. Між тим, дослідження останніх років свідчать, що лікарські препарати можуть також взаємодіяти з їжею, зокрема з рослинними компонентами, які входять до її складу або використовуються як біологічно активні добавки чи засоби народної медицини [1].

На етапі всмоктування ліків у шлунково-кишковому тракті вплив їжі може бути пов'язаний з утворенням комплексів з лікарськими препаратами, зміною pH у шлунку і/або дванадцятипалій кишці, перерозподілом лікарських препаратів між хімусом і просвітом шлунково-кишкового тракту, конкуренцією за транспортні системи, які забезпечують надходження лікарських та харчових речовин у системний кровотік з просвіту кишечника. Такі взаємодії впливають на швидкість і ступінь абсорбції лікарських препаратів, що призводить до зміни їх максимальної концентрації у плазмі крові або часу її досягнення.

Якби взаємодія спостерігалася лише на етапі всмоктування лікарських речовин у шлунково-кишковому тракті, її можна було б уникнути за рахунок призначення лікарських препаратів в інтервалі між прийомами їжі або використання парентеральних шляхів введення. Однак чимало харчових продуктів впливає не тільки на біодоступність і швидкість всмоктування із шлунково-кишкового тракту, але і можуть виступати як індуктори/інгібітори ферментів, що беруть участь в їх метаболізмі. Так, наприклад, своєрідною сенсацією стало відкриття впливу грейпфрутового соку на активність системи цитохрому P450 [3]. Їжа може містити вітаміни (A, E, B<sub>6</sub> та ін.) та мікроелементи (Se, Cu, Zn та ін.), які являють собою кофактори ферментів, що метаболізують лікарські препарати. Вуглеводи, ліпіди, етанол є індукторами або конкурентними інгібіторами ферментів першої фази метаболізму.

На жаль, більшість практикуючих лікарів не враховує взаємодію лікарських препаратів з їжею навіть у тих випадках, коли вона проходить на рівні всмоктування. При цьому їжа може як збільшувати, так і зменшувати швидкість абсорбції та біодоступність лікарських речовин із шлунково-кишкового тракту. Взаємодія медикаментів з їжею може знизити ефективність терапії, яка проводиться, і підвищити ймовірність розвитку побічних ефектів, особливо у пацієнтів з групою ризику (табл. 1) і при застосуванні препаратів з вузьким терапевтичним діапазоном (табл. 2) [10]. Нижче в узагальненій формі подано літературні дані з проблеми взаємодії лікарських та харчових речовин.

Взаємодія лікарських препаратів з їжею найчастіше спостерігається при їх пероральному введенні. Основні взаємодії такого роду подано в табл. 3 [7].

У тих випадках, коли їжа змінює біодоступність лікарського препарату, його слід призначати натще (не менше як за 30 хв до прийому їжі) або через 2–3 год після їди.

Цікаво відмітити, що взаємодія лікарських препаратів та їжі залежить не тільки від хімічного складу останньої, але і від дозування і тривалості прийому лікарського засобу. Так, одночасне застосування кетоконазолу і кока-коли призводить до підвищення концентрації препарату у крові. Одноразове підвищення концентрації ліків не має істотного клінічного значення, однак триває підвищення концентрації вимагає контролю дозувань кетоконазолу для попередження розвитку його побічних ефектів.

Вплив їжі не обмежується зміною біодоступності лікарських засобів. Особливо небезпечне одночасне застосування інгібіторів моноаміноксидази (МАО) і продуктів, багатих на тирамін. До продуктів з високим вмістом тираміну [11] відносяться авокадо, банани, боби, вина, особливо червоне, родзинки, інжир,

Таблиця 1

*Захворювання, які асоціюються з високим ризиком розвитку у пацієнтів взаємодії лікарських препаратів [10]*

Високий ризик безпосередньо пов'язаний з основним захворюванням або його ускладненням.	Автоімунні захворювання
Високий ризик пов'язаний з основною або супутньою терапією захворювання	
Апластична анемія	Бронхо-легеневі захворювання
Бронхіальна астма	Гастроентерологічні захворювання
Гіпотиреоз	Психіатричні захворювання
Захворювання печінки	Серцево-судинні захворювання
Захворювання нирок	Тяжкі, затяжні інфекції
Порушення ритму серця	
Цукровий діабет	
Епідепсія	
Захворювання, які потребують перебування хворого у блоці інтенсивної терапії	

Таблиця 2

*Лікарські препарати з вузьким терапевтичним діапазоном [10]*

Назва препаратів	Назва препаратів
Аміноглікозидні антибіотики	Солі літія
Антикоагулянти	Теофілін
Аспірин	L-Тироксин
Вальпроєва кислота	Трициклічні антидепресанти
Дигоксин	Фенітоїн
Карбамазепін	Хінідин
Кон'юговані естрогени	Циклоспорини
Прокайнамід	Есттерифіковані естрогени

Таблиця 3

*Взаємодія лікарських препаратів з їжею [7]*

Препарати	Вплив їжі
Ацетамінофен, аспірин, дигоксин	Зниження/уповільнення абсорбції
Діданозин	Зниження абсорбції, особливо під впливом кислих продуктів та соків
Інгібітори АПФ	Істотне зниження концентрації у плазмі крові
Залізо, леводопа, пеніциліни, тетрациліни, еритроміцин	Зниження абсорбції під впливом їжі з високим вмістом вуглеводів
Кетоназол	Підвищення абсорбції під впливом кислих продуктів, соків, кока-коли, пепсі-коли
Саквінавір, гризофульвін, ітраконазол, ловастатин, спіронолактон	Підвищення абсорбції, особливо під впливом їжі з високим вмістом жирів
Фамотидин	Зниження/уповільнення абсорбції
Флуорохінолони, тетрациліни	Істотне зниження абсорбції при одночасному застосуванні з антацидами та залізовмісними продуктами

йогурт, кофе, лосось, оброблене м'ясо (ферментоване, колчене, саламі, шашлик тощо), печінка (яловича, куряча), пиво, риба (копчений оселедець), сметана, соя, сир, шоколад. В нормі тирамін метаболізується з участю МАО, тому при прийомі продуктів з його високим вмістом на фоні лікування інгібіторами МАО можливе підвищення артеріального тиску [11].

Використання продуктів, багатих на гістамін (кисла капуста, тунець), або гістамінолібераторів (цитрусові, особливо апельсини, шоколад) здатне призвести до розвитку псевдоалергічної реакції, яка може бути помилково трактована як побічний ефект лікарської терапії [2] і спричинити відміну медикаментів або невіправдане призначення протиалергічних засобів.

Харчові продукти, які містять вітамін К (броколі, брюссельська капуста, зелені овочі — шпинат, салат тощо, зелений чай, кабачки, крес-салат, люцерна, горіхи, особливо волоські, печінка, олії, соя, цвітна капуста), є антагоністами варфарину та інших антикоагулянтів [9], оскільки на основі цього вітаміну печінкою синтезуються деякі з плазмових факторів згортання крові.

Чимало з вітамінів, зокрема вітамін  $B_6$ , є кофакторами ферментів, метаболізуючих лікарські засоби. Тому продукти, що їх містять, підвищують інтенсивність метаболізму відповідних лікарських препаратів. Наприклад, продукти, багаті на вітамін  $B_6$  (авокадо, боби, батат — солодка картопля, печінка, горох, свинина, тунець), збільшують швидкість розщеплення леводопи, знижують концентрацію дофаміну у крові і зменшують протипаркінсонічні ефекти препарату. З другого боку, дефіцит вітаміну  $B_6$  може знизити інтенсивність метаболізму таких препаратів, як терфенадин, ізоніазид, мадопар та ін. [12].

У шлунково-кишковому тракті жирна їжа викликає перерозподіл ліофільних та гідрофільних лікарських препаратів між просвітом кишечника та хімусом, що змінює швидкість та ступінь їх абсорбції. Так, жирна їжа підвищує абсорбцію альбендазолу, гризофульвіну, ітраконазолу, мебеназолу та ін., тоді як, всмоктування диданозину, індінавіру, зидовудину та ін. під впливом жирів уповільнюється [5].

Молоко знижує pH шлункового соку і тим самим зменшує біодоступність ряду лікарських препаратів, до яких відносяться тетрацикліни, фторхінолони, препарати заліза і деякі інгібітори вірусних протеїназ (наприклад, нельфінавір) [4]. З другого боку, продемонстрована відсутність діяння молока на абсорбцію нового цефалоспоринового антибіотика AS-924, біодоступність якого знижується під впливом води (порівняно з використанням препарату без запивання) [8]. Мед і цукри, що входять до його складу (фруктоза, глукоза, сукроза) можуть істотно знижувати інтенсивність метаболізму нарингіну, не впливаючи на його розподіл [6].

Таким чином, їжа та її окремі компоненти можуть справляти істотний вплив на фармакокінетику лікарських засобів. Насамперед це стосується абсорбції пероральних препаратів у шлунково-кишковому тракті, але деякі харчові продукти діють також на розподіл і/або метаболізм лікарських речовин. На жаль, доводиться констатувати, що ця проблема все ще не знайшла доситьного висвітлення у спеціальній літературі.

Проблема взаємодії лікарських препаратів та їжі є комплексною. Тому до її вивчення слід заливати дослідницькі групи, до складу яких мають входити фармакологи, нутрицеологи, терапевти та лікарі інших профілів. При цьому слід брати до уваги, що харчові продукти важко піддаються стандартизації. Одержані в різних регіонах, вони можуть значно відрізнятися за мікроелементним складом, що пов'язано з ендемічними особливостями. Відмінності у географічних та кліматичних умовах припускають вирощування різних сортів овочевих культур, плодово-ягідних дерев та чагарників, розведення різних порід домашньої худоби та птахів. Усі ці фактори можуть вплинути на хімічний склад

їжі і тією або іншою мірою модифікувати її діяння на фармакокінетику лікарських речовин. Крім того, особливості культури, національні традиції, рівень життя та інші соціально-економічні чинники спровалюють вплив не тільки на характер використовуваних продуктів харчування, але і на способи їх зберігання, приготування і поєдання при одночасному прийомі. Тому нині більшість досліджень впливу їжі на фармакокінетику ліків присвячена оцінці ефектів окремих її компонентів. Однак і при такому підході результати цих досліджень через складність стандартизації піддаються швидше якісному, ніж кількісному описанню її аналізу. Таким чином, проблема взаємодії лікарських препаратів з їжею далека від остаточного розв'язання, але цю проблему необхідно ставити, інформуючи практикуючих лікарів про її клінічне значення. Очевидно, що існують взаємодії з харчовими продуктами, які необхідно брати до уваги при застосуванні відповідних препаратів. Призначаючи лікарську терапію, лікар повинен обов'язково повідомляти хворого про режим харчування для зниження ризику таких взаємодій. Для зниження ймовірності взаємодій на рівні абсорбції у шлунково-кишковому тракті ліки, якщо це можливо, слід призначати незалежно від прийому їжі.

1. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. // Фарматека. — 2002. — № 6.
2. Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергология. — М., 1990.
3. Ушакова Е.А. // Фарматека. — 2001. — № 8. — С. 58—62.
4. Cardona P.D. // Nutr Hosp. — 1999. — Vol. 14 (suppl. 2). — S. 129—140.
5. Faraga F., Garsia D.B., de Juana V.P. et al. // Ibid. — 1997. — Vol. 12. — P. 277—288.
6. Hou Y.C., Siu S.L., Huang T.Y. et al. // Planta Med. — 2001. — Vol. 67. — P. 538—541.
7. Knapp H.R. // J. Am. Coll. Nutr. — 1995. — Vol. 14. — P. 114—125.
8. Matsumoto F., Sakurai I., Morita M. et al. // J. Antimicrob Agents. — 2001. — Vol. 18. — P. 471—476.
9. McEvoy G.K. Drug information. — Bethesda, 1999.
10. McInes G.T., Brodie M.J. // Drugs. — 1988. — Vol. 36. — P. 83—110.
11. Tardo D.S. // Drugs Facts and Comparisons NEWS. — May 1999. — P. 34—38.
12. Tardo D.S. // Ibid. — February 2000. — P. 16.

«Фарматека». — 2002. — № 6.

## ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТИ

УДК 547.567

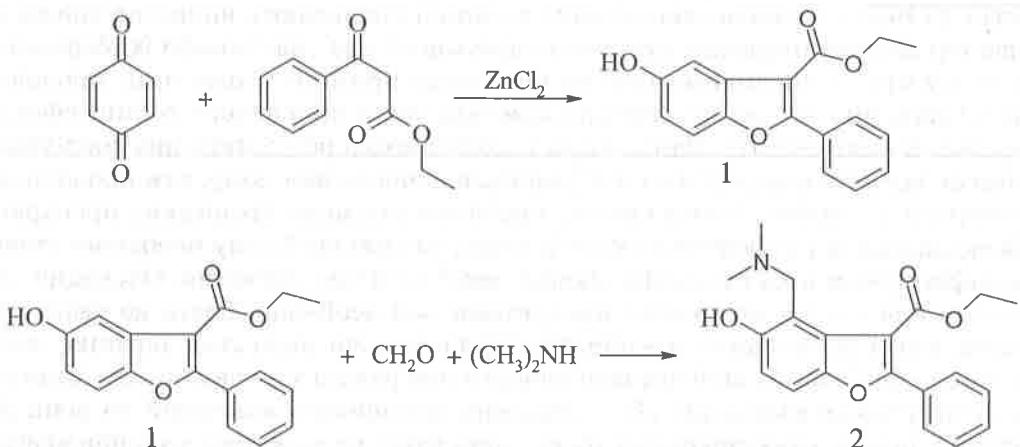
В.С.МАТИЙЧУК, канд. хім. наук, Р.Л.МАРТЯК, мол. наук. співроб.,  
М.Д.ОБУШАК, д-р хім. наук, проф., Р.Я.ВАСИЛИШИН, мол. наук. співроб.

Львівський національний університет ім. Івана Франка

### СИНТЕЗ АНАЛОГІВ ФЕНІКАБЕРАНУ З АРИЛЬНИМИ ЗАМІСНИКАМИ

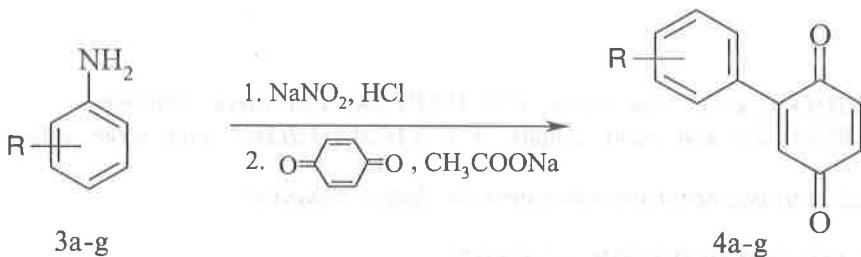
Бурхливий розвиток синтетичної органічної хімії значною мірою зумовлений пошуком нових сполук з оригінальною структурою, що виявляють комплекс прогнозованих властивостей. Такі дослідження є важливими, насамперед, для фармацевтичної індустрії. Останнім часом значно зрос інтерес до сполук бензофуранового ряду [1]. Чимало сполук цього класу є біологічно активними і використовуються як медичні препарати [5, 6, 9]. Найчастіше вони виявляють серцево-судинну активність, психотропну, гіполіпідемічну, гіпохолестеринічну або протиатеросклеротичну дію [6]. Один з найпоширеніших препаратів

бензофуранового ряду — фенікаберан (2) [1, 5], який виявляє спазмолітичну дію. Його синтез нескладний і включає дві стадії



Багато препаратів групи бензофурану містять амінометильний фрагмент і карбоксильну групу в положенні 3 [1, 6]. Встановлено також, що введення об'ємних замісників в ароматичне ядро є сприятливим для вияву біологічної активності [6]. У результаті цього посилюється здатність препаратів знижувати судинний тонус, виявляється коронаророзширювальна дія, а в разі 6-бромфенікаберану підвищується гіпотенічна активність [1—3]. Замісники в ядро бензофурану найчастіше вводили за допомогою реакції електрофільного заміщення, що, певною мірою, обмежувало коло таких сполук.

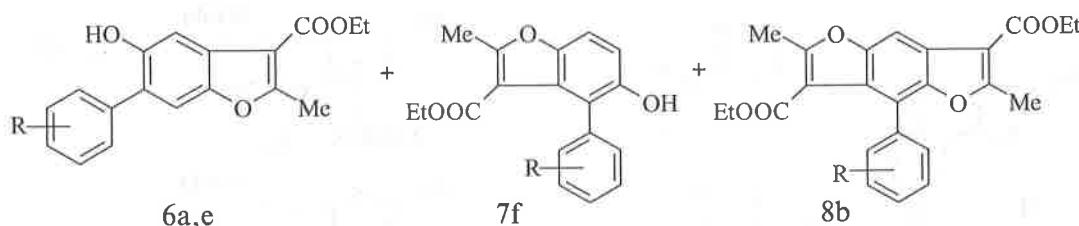
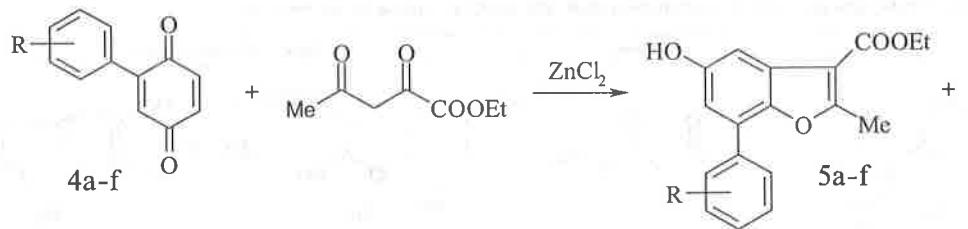
Мета даної роботи — дослідження можливості введення арильних замісників у бензофуранове ядро та препаративного синтезу аналогів речовини (1) і, відповідно, аналогів фенікаберану (2) (друга стадія — амінометилування — для сполук даного ряду достатньо опрацьована). Для цього було використано арилхіони, які одержували арилуванням 1,4-бензохіону хлоридами арендіазонію у водному середовищі у присутності ацетату натрію за методикою, близькою до наведеної в роботі [7]. Таким чином, об'ємний замісник — арильний — вводився вже на першій стадії реакції



Ароматичні аміни в широкому асортименті комерційно доступні. Тому застосування арилхіонів (4a-g) перспективне для створення бібліотеки аналогів фенікаберану.

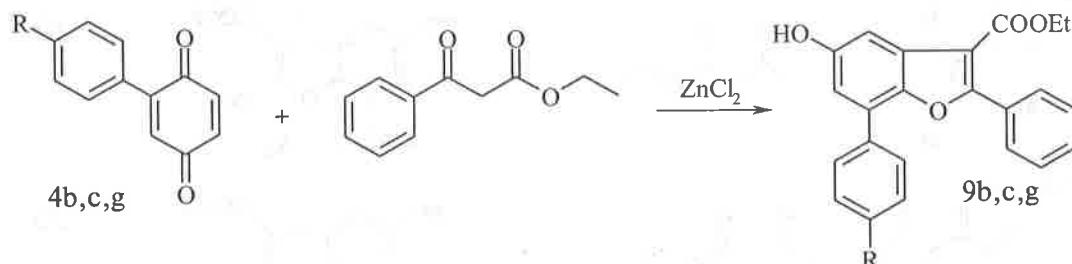
Ми дослідили взаємодію отриманих арилхіонів (4a-g) з ацетооцтовим і бензоїлоцтовим естерами. Встановлено, що конденсація ацетооцтового естера з арилхіонами проходить при нагріванні у спирті у присутності цинку-II хлориду. При цьому можуть утворитися чотири продукти (5—8).

Дослідження показали, що основним продуктом реакції в усіх випадках є 7-арил-5-гідрокси-3-етоксикарбоніл-2-метилбензо[*b*]фурани 5a-f (табл.). На відміну від реакції 1,4-бензохіону з ацетооцтовим естером [8] похідні бензоди-



фурану 8 практично не утворюються. Очевидно, проміжний адукт (продукт реакції Міхаеля) у даній реакції швидше циклізується (з виділенням молекули води), ніж окиснюється вихідним арилхіоном, який ще не прореагував. Однак якщо в реакцію взяти надлишок арилхіону, то в невеликій кількості можуть утворюватися і похідні бензодифурану, що показано нами при застосуванні 2-(4-метилфеніл)-1,4-бензохіону 4b: крім основного продукту 5b, утворюється також сполука 8b. При співвідношенні ацетооцтового естера—арилхіон (1:1) похідні бензодифурану 8 утворюються (за даними спектрів ЯМР  $^1\text{H}$ ) лише в незначних кількостях і втрачаються при перекристалізації. Електроноакцепторний вплив нітрогрупи (арилхіон 4f) на перерозподіл електронної густини в хіоновому ядрі призводить до підвищення реакційної здатності положення 3, за участю якого відбувається циклізація при утворенні мінорного продукту 7f. У двох випадках виявлено мінорні продукти (сполуки 6a-e), що утворюються внаслідок атаки нуклеофілу в «*пара*-положенні» до арильного замісника (положення 5). Сполуки 5b, e, f виділяли в чистому вигляді після повторної перекристалізації.

Взаємодія бензоїлоцтового естера з арилхіонами проходить регіоселективно, утворюються лише 7-арилзаміщені бензофурани 9b, c, g, виходи яких наведено в табл.

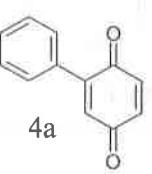
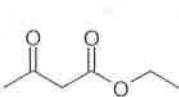
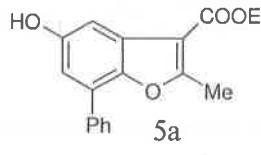
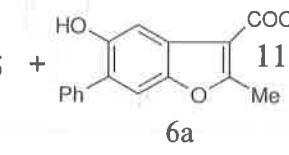
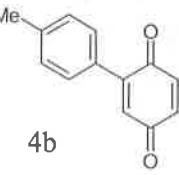
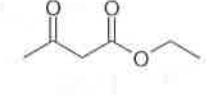
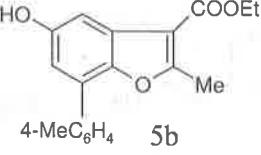
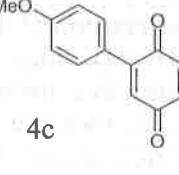
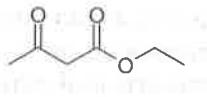
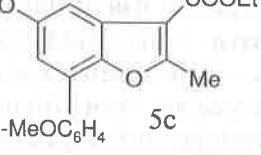
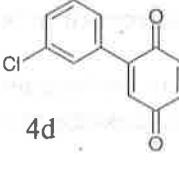
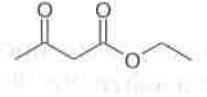
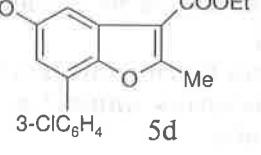
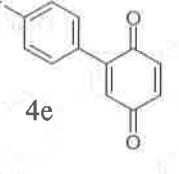
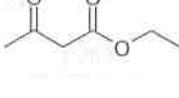
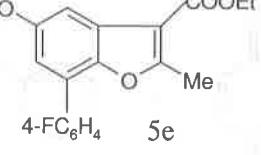
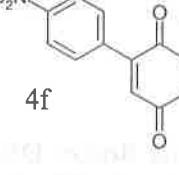
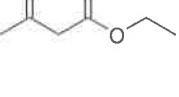
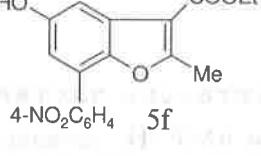
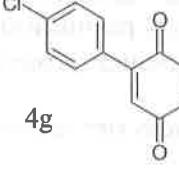
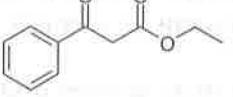
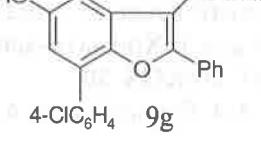


## Експериментальна частина

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$ , наведені в роботі, записували на приладах Bruker DRX (500 МГц), Bruker DRX (300 МГц), розчинники — ДМСО- $d_6$  або ДМСО- $d_6$  + чотирихлористий вуглець. Хімзміщення наведено відносно сигналу розчинника (ДМСО, 2,50 м.ч.). Хромато-мас-спектри знімали на хромато-мас-спектрометрі Finnigan MAT INKOS-50.

2-Арил-1,4-бензохіони 4a-g отримували за раніше описаною методикою [7, 9].

*Взаємодія арилхіонів з ацетооцтовим та бензоїлоцтовим естерами*

Арилхіон	Естер	Продукти реакції I вихід, %
		 +  45
		 42
		 45
		 37
		 63
		 35
		 40
		45 + 6a 11

**Взаємодія 2-арил-1,4-бензохіонів з ацетооцтовим та бензоїлоцтовим естера**ми. До киплячого розчину 2,9 г (22,5 ммоль) ацетооцтового естера або 2,87 г (15 ммоль) бензоїлоцтового естера і 2 г (15 ммоль) цинку хлориду у 6 мл ізопропанолу поступово, невеликими порціями, протягом 15 хв додавали 15 ммоль відповідного 2-арил-1,4-бензохіону 4a-g. Розчин кип'ятили ще 30 хв, охолоджували і залишали на добу. Осад, що утворився, фільтрували, промивали спиртом і перекристалізовували зі спирту або суміші спирт—ДМФА.

**5-Гідрокси-3-етоксикарбоніл-2-метил-7-фенілбензо[b]фуран (5a)** і **5-гідрокси-3-етоксикарбоніл-2-метил-6-фенілбензо[b]фуран (5a)** (співвідношення 8:2). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч. (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 1,41 т (3Н,  $\text{CH}_3$ ), 2,54 с (0,6Н,  $\text{CH}_3$  — 6a), 2,73 с (2,4Н,  $\text{CH}_3$  — 5a), 4,35 м (2Н,  $\text{OCH}_2$ ), 6,89 д (0,8Н, 6-Н — 5a),  $J_{4,6}$  2,4 Гц, 7,27 д (0,8Н, 4-Н — 5a), 7,28—7,59 м (3,6Н,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 4-Н — 6a), 7,76 м (1,6Н,  $\text{C}_6\text{H}_5$  — 5a), 7,95 с (0,2Н, 7-Н — 6a), 9,28 с (0,8Н, OH — 5a), 9,34 с (0,2Н, OH — 6a).

Знайдено, %: C 72,69, H 5,41.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$ .

Вираховано, %: C 72,96, H 5,44.

**5-Гідрокси-3-етоксикарбоніл-2-метил-7-(4-метилфеніл)бензо[b]фуран (5b).**

Т. топл. 217—218 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч. (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 1,42 т (3Н,  $\text{CH}_3$ ), 2,40 с (3Н,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 2,73 с (3Н,  $\text{CH}_3\text{C}=$ ), 4,35 к (2Н,  $\text{OCH}_2$ ), 6,85 д (1Н, 6-Н),  $J_{4,6}$  2,7 Гц, 7,23 д (1Н, 4-Н), 7,28 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,63 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9,08 с (1Н, OH).

Знайдено, %: C 73,39, H 5,88.  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4$ .

Вираховано, %: C 73,53, H 5,85.

**5-Гідрокси-3-етоксикарбоніл-2-метил-7-(4-метоксифеніл)бензо[b]фуран (5c).**

Т. топл. 211—212 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч. (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 1,43 т (3Н,  $\text{CH}_3$ ), 2,73 с (3Н,  $\text{CH}_3\text{C}=$ ), 3,84 с (3Н,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4,36 к (2Н,  $\text{OCH}_2$ ), 6,83 д (1Н, 6-Н),  $J_{4,6}$  2,7 Гц, 7,02 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,21 д (1Н, 4-Н), 7,69 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9,03 с (1Н, OH).

Знайдено, %: C 69,99, H 5,40.  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$ .

Вираховано, %: C 69,93, H 5,56.

**5-Гідрокси-3-етоксикарбоніл-2-метил-7-(3-хлорфеніл)бензо[b]фуран (5d).**

Т. топл. 192 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч. (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 1,42 т (3Н,  $\text{CH}_3$ ), 2,73 с (3Н,  $\text{CH}_3\text{C}=$ ), 4,37 к (2Н,  $\text{OCH}_2$ ), 6,91 д (1Н, 6-Н),  $J_{4,6}$  1,8 Гц, 7,31 д (1Н, 4-Н), 7,44 д (1Н, 4-Н<sub>Ar</sub>), 7,53 т (1Н, 5-Н<sub>Ar</sub>), 7,72 д (1Н, 6-Н<sub>Ar</sub>), 7,78 с (1Н, 2-Н<sub>Ar</sub>), 9,31 с (1Н, OH).

Знайдено, %: C 65,05, H 4,51.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$ .

Вираховано, %: C 65,36, H 4,57.

**5-Гідрокси-3-етоксикарбоніл-2-метил-7-(4-фторфеніл)бензо[b]фуран (5e).**

Т. топл. 209—210 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч. (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 1,43 т (3Н,  $\text{CH}_3$ ), 2,73 с (3Н,  $\text{CH}_3\text{C}=$ ), 4,36 к (2Н,  $\text{OCH}_2$ ), 6,85 д (1Н, 6-Н), 7,20—7,30 м (3Н, 4-Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,78 д.д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9,15 с (1Н, OH).

Знайдено, %: C 68,53, H 4,73.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FO}_4$ .

Вираховано, %: C 68,78, H 4,81.

**5-Гідрокси-3-етоксикарбоніл-2-метил-7-(4-нітрофеніл)бензо[b]фуран (5f).**

Т. топл. 224—225 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч. (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 1,41 т (3Н,  $\text{CH}_3$ ), 2,75 с (3Н,  $\text{CH}_3\text{C}=$ ), 4,36 к (2Н,  $\text{OCH}_2$ ), 7,00 д (1Н, 6-Н), 7,37 д (1Н, 4-Н), 8,04 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8,33 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9,29 с (1Н, OH).

Знайдено, %: C 63,15, H 4,50.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ .

Вираховано, %: C 63,34, H 4,43.

### **5-Гідрокси-3-етоксикарбоніл-7-(4-метилфеніл)-2-фенілбензо[б]фуран (9b).**

Т. топл. 180–181 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м. ч. (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 1,38 т (3Н,  $\text{CH}_3$ ), 2,41с (3Н,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 4,36 к (2Н,  $\text{OCH}_2$ ), 6,97 д (1Н, 6-Н),  $J_{4,6}$  2,1 Гц, 7,30 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,34 д (1Н, 4-Н), 7,49 м (3Н,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,71 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,92–7,98 м (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 9,18 с (1Н, OH).

Знайдено, %: C 77,28, H 5,33.  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_4$ .

Вирахувано, %: C 77,40, H 5,41.

### **5-Гідрокси-3-етоксикарбоніл-7-(4-метоксифеніл)-2-фенілбензо[б]фуран (9c).**

Т. топл. 173 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м. ч. (500 МГц, ДМСО- $d_6$ + $\text{CCl}_4$ ): 1,41 т (3Н,  $\text{CH}_3$ ), 3,85 с (3Н,  $\text{OCH}_3$ ), 4,37 к (2Н,  $\text{OCH}_2$ ), 6,93 д (1Н, 6-Н), 7,02 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,32 д (1Н, 4-Н), 7,44–7,50 м (3Н,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,76 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,97 м (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 9,01 с (1Н, OH). Мас-спектр, m/z (I, %): 388 ([ $\text{M}^+$ ], 100), 360 (20), 345 (6), 344 (5), 343 (19), 316 (9), 215 (9), 105 (5).

Знайдено, %: C 74,35, H 5,24.  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_5$ .

Вирахувано, %: C 74,21, H 5,19.

### **5-Гідрокси-3-етоксикарбоніл-2-феніл-7-(4-хлорфеніл)бензо[б]фуран (9g).**

Т. топл. 208–209 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м. ч. (500 МГц, ДМСО- $d_6$ + $\text{CCl}_4$ ): 1,42 т (3Н,  $\text{CH}_3$ ), 4,38 к (2Н,  $\text{OCH}_2$ ), 6,96 д (1Н, 6-Н), 7,38 д (1Н, 4-Н), 7,44–7,50 м (5Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$  і  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,82 д (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,96 м (2Н,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 9,11 с (1Н, OH). Мас-спектр, m/z (I, %): 394 ([ $\text{M}^{+}+2$ ], 31), 395 ([ $\text{M}^{+}+1$ ], 26), 392 ([ $\text{M}^+$ ], 100), 364 (21), 349 (11), 347 (33), 320 (16), 284 (16), 255 (11), 226 (14).

Знайдено, %: C 70,18, H 4,29.  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClO}_4$ .

Вирахувано, %: C 70,32, H 4,36.

## **Висновки**

1. Встановлено, що 2-арил-1,4-бензохінони реагують з ацетооцтовим та бензоїлоцтовим естерами з утворенням 7-арил-5-гідрокси-3-етоксикарбоніл-2-метил(феніл)бензо[б]фуранів. При застосуванні бензоїлоцтового естера реакція регіоселективна, а у випадку ацетооцтового естера такий напрям циклізації є основним.

2. Показано, що за розробленою схемою можна одержувати аналоги фенікаберану та інші сполуки бензофuranового ряду з арильними замісниками.

1. Гринев А. Н., Панишева Е. К., Столлярчук А. А. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1979. — Т. 13, № 11. — С. 118–121.
2. Заявка 2692574 Франция / Gubin J., Inion H. // Реф. журн. химии. — 1995. — 2 О 34 П.
3. Зотова С. А., Голоболова Т. М., Столлярчук А. А. // Хим.-фармац. журн. — 1988. — Т. 22, № 1. — С. 35–39.
4. Мартяк Р., Матийчук В., Обушак М. // Вісн. Львів. ун-ту. — 2001. — Вип. 40. — С. 179–184. — (Сер. хім.)
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — М.: Новая волна, 2000. — Т. 1, 2.
6. Оганесян Е. Т., Кадієва М. Г., Смирнова Л. П. // Фармац. журн. — 2000. — № 5. — С. 31–39.
7. Brassard P., L'Isleyer P. // Can. J. Chem. — 1958. — Vol. 36, № 4. — P. 700–708.
8. McPherson H. L., Ponder B. W. // J. Heterocycl. Chem. — 1978. — Vol. 15, № 1. — P. 43–48.
9. The Merck index an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. — Merck & Co., Inc, 2001.

Надійшла до редакції 28.08.2002.

**B.C.Матийчук, Р.Л.Мартяк, Н.Д.Обушак, Р.Я.Васильшин**

## **СИНТЕЗ АНАЛОГОВ ФЕНИКАБЕРАНА С АРИЛЬНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ**

2-Арил-1,4-бензохінони реагують с ацетоуксусним и бензоилуксусным эфирами с образованием 7-арил-5-гидрокси-2-метил(фенил)-3-этоксикарбонилбензо[б]фуранов. При применении бензоилуксусного эфира реакция протекает региоселективно, а в случае ацетоуксусного эфира такое направление циклизации является преобладающим. Таким образом, предложен удобный метод синтеза аналогов феникаберана и других биологически активных соединений бензофuranового ряда.

SYNTHESIS OF PHENIKABERANE ANALOGUES  
WITH ARYL SUBSTITUTIONS

SUMMARY

2-Aryl-1,4-benzoquinones react with ethyl acetoacetate and ethyl benzoylacetate to form 7-aryl-3-ethoxykarbonyl-5-hydroxy-2-methyl(phenyl)benzo[b]furanes. At the usage of ethyl benzoylacetate the reaction proceed selectively, and in case of ethyl acetoacetate such direction of a ring closure is prevailing. Thus, the convenient method of synthesis of phenicaberane analogues and other biologically active compounds of the series of benzo[b]furan derivatives is proposed.

УДК 615.074.001.6:54

В.М.МАРТЮШОВА, інженер

Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів МОЗ України

**ВПЛИВ ПОЛІВІНІЛПРОЛІДОНУ НА ВИВІЛЬНЕННЯ АТЕНОЛОЛУ  
З МОДЕЛЬНИХ ТАБЛЕТОК**

Проблема збільшення біодоступності малорозчинних у воді лікарських засобів (ЛЗ) при створенні ефективних препаратів є однією з актуальних. Відомим способом збільшення біодоступності таких ЛЗ є зменшення розміру часток активних інгредієнтів. Однак мікронізація не завжди приводить до бажаного ефекту: агломерація та агрегація часток лікарської речовини, яка іноді відбувається при збільшенні площині їх поверхні, може спричинити інактивацію або посилення небажаної дії лікарської речовини на організм [1].

Особлива роль у вирішенні проблеми обмеженої біодоступності ЛЗ належить гідрофільним полімерам природного та синтетичного походження. Введення лікарської речовини у тверді дисперсні системи (ТДС) з такими полімерами шляхом їх сумісного співосадження, топлення або розчинення в загальному розчиннику з наступною його відгонкою дозволяє значно збільшити розчинність і біодоступність малорозчинних ЛЗ [4, 5]. Але ТДС з полімерами не знайшли широкого застосування у промисловому виробництві.

Технологічно більш простим способом, який широко використовують при виробництві твердих дозованих форм, є зволожування порошкової маси розчином полімеру. Основна функція полімеру в даному випадку полягає в поліпшенні технологічних властивостей маси, але одночасно полімер може збільшувати розчинність малорозчинної у воді діючої речовини.

Серед синтетичних полімерів, які широко використовують у технології лікарських форм, найбільш розповсюдженім є водорозчинний, біосумісний полімер полівінілпіролідон (ПВП). Багатофункціональність ПВП як допоміжної речовини (зв'язуюча речовина, солюбілізатор, стабілізатор, плівкоутворювач тощо [6]) зумовлена особливостями його структури та фізико-хімічними властивостями.

Атенолол є ефективним кардіоселективним засобом з групи β-адреноблокаторів, який у вигляді таблеток використовують для лікування серцевих захворювань, при артеріальних гіpertензіях та аритміях [3]. Основні труднощі, які виникають при створенні біодоступних препаратів на основі атенололу, пов'язані, головним чином, з його низькою розчинністю у воді [7].

У роботі [2] було вивчено солюбілізуючу дію ПВП у водному розчині парацетамолу. Метою даного дослідження є вивчення впливу ПВП на розчинення твердої дозованої форми – модельних таблеток атенололу.

## Експериментальна частина

У роботі використовували ПВП низькомолекулярний медичний 12 600 ± 2700 (Болоховський хімкомбінат синтетичних напівпродуктів і вітамінів) та атенолол («Korgran LTD», Індія).

Таблетки атенололу готували методом вологої грануляції з використанням 20 % розчину ПВП як зволожувача. Склад таблеток наведено в табл.

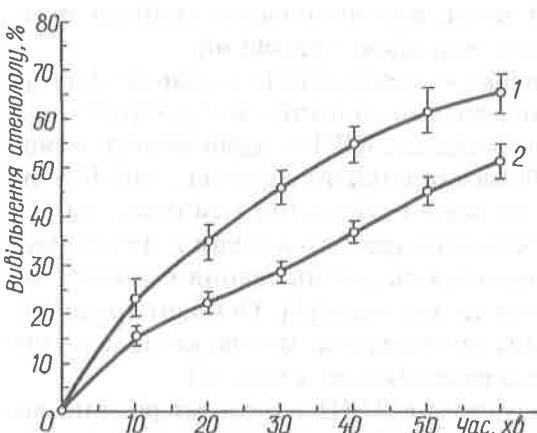
Суміш перших чотирьох компонентів (табл.) гранулювали з розчином ПВП, висушували, опудрювали сумішшю крохмалю і стеарату кальцію та пресували в таблетки на однопуансонному лабораторному пресі «Korcsh» (Німеччина) при тиску пресування 150 Мпа/м<sup>2</sup>. Одночасно готували таблетки аналогічного складу (за винятком ПВП) з використанням води як зволожувача. Отримані таблетки мали такі характеристики: білі з жовтуватим відтінком, двоопуклі, діаметр — 1,1 см, висота — 0,35 см, середня маса — близько 250 мг.

Кінетику процесу вивільнення атенололу із зразків таблеток вивчали на приладі Van Kel 7000 (США) з лопаттю-мішалкою. Як середовище розчинення використовували воду в кількості 500 мл. Температура середовища становила 37 °C, швидкість обертання лопаті-мішалки — 50 об/хв. Відбір проб здійснювали під час проведення тесту «Розчинення» через кожні 10 хв протягом 60 хв. Після цього проби фільтрували через паперовий фільтр «червона стрічка». Визначення концентрації атенололу у фільтраті проводили спектрофотометрично (спектрофотометр HP 8453, «Hewlett Packard», США) при довжині хвилі 275 нм у кюветі з шаром завтовшки 1 см відносно води. Як розчин порівняння використовували водний розчин досліджуваної субстанції. Концентрацію атенололу у фільтраті встановлювали з урахуванням відібраної кількості середовища.

Кінетичні криві розчинення атенололу, отримані на основі спектрофотометричних даних, наведено на рис.

### Склад таблеток атенололу

Найменування компонентів	Кількість, мг/табл.
Атенолол	50
Мікрокристалічна целюлоза (МКЦ)	30
Лактоза	140
Крохмаль	17,5
Стеарат кальцію	25
ПВП 12 600 ± 2700	1



Кінетичні криві розчинення таблеток атенололу, отриманих методом вологої грануляції:  
1 — зволожувач розчин ПВП; 2 — зволожувач вода

Аналіз кривих розчинення дозволяє зробити висновок щодо біодоступності атенололу у препараті. Так, таблетки, отримані за допомогою ПВП як зволожувача, мають більшу швидкість розчинення, відповідно і біодоступність, ніж таблетки, в яких як зволожувач використовується вода.

Кількість атенололу, що розчинився упродовж часу випробування, розраховували як середнє значення 6 паралельних випробувань. Кількість вивільненої діючої речовини через 10, 20, 30, 40, 50, 60 хв розчинення для таблеток, зволожених водою, становила 15, 22, 28, 37, 45, 52 % відповідно, а для таблеток, зволожених розчином ПВП, — 24, 34, 47, 57, 63, 66 %. Збільшення розчинності атенололу приблизно в 1,5 разу при використанні розчину ПВП як зволожувача, на нашу думку, зумовлено високою комплексоутворюючою здатністю полімеру. Можливо, що взаємодія між ПВП і атенололом у водорозчинному комплексі здійснюєть-

ся за рахунок утворення водневих зв'язків між карбонільною групою ПВП і гідроксильною або амідною групою атенололу.

## Висновки

1. Вивчено вплив ПВП з молекулярною масою  $12\ 600 \pm 2700$  на швидкість вивільнення атенололу з таблеток, одержаних методом вологої грануляції, при молярному співвідношенні атенолол—ПВП в таблетках 20,8 : 1.

2. Встановлено збільшення швидкості вивільнення атенололу приблизно в 1,5 разу для таблеток, зволожених ПВП, порівняно з таблетками, зволоженими водою.

1. Аптечна технологія ліків: Підручник для фармац. вузів та факультетів / За ред. О.І.Тихонова. — Х., 1995. — 600 с.
2. Ветютнєва Н.О., Мартюшова В.М., Герасимчук Т.В. / Зб. наук. праць. — К.: КМАПО ім. П.Л.Шупика, 2002. — Вип. 11 — С. 614—621.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — 14-е изд. — М., 2000. — Т.1. — 540 с.
4. Breitenbach J., Berndl G., Neumann J. et al. // Proc. Control. Rel. Soc. — 1998. — Р. 804—805.
5. Chu M., Liu. S., Gu. H. et al. // Huadong Ligong Daxue Xuebao. — 2001. — Vol. 27, № 2. — Р. 191—194.
6. Handbook of pharmaceutical excipients / Ed. by Arthur H. Kibbe. — 3 ed. — 2000. — 665 p.
7. The Merck Index, 12<sup>th</sup> ed. — 1996.

Надійшла до редакції 18.09.2002.

*B.M.Мартюшова*

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ АТЕНОЛОЛА ИЗ МОДЕЛЬНЫХ ТАБЛЕТОК

Изучено влияние поливинилпирролидона (ПВП) с молекулярной массой  $12\ 600 \pm 2700$  на скорость высвобождения атенолола из таблеток, полученных методом влажной грануляции, при молярном соотношении атенолол—ПВП в таблетках 20,8:1. Показано увеличение скорости высвобождения атенолола приблизительно в 1,5 раза в сравнении с таблетками, увлажненными водой.

*V.M.Martiushova*

## THE INFLUENCE OF POLYVINYL PYRROLIDONE ON THE RELEASE OF ATENOLOL MODEL TABLETS

### SUMMARY

The influence of polyvinylpirrolidone (PVP) with the molecular weight  $12\ 600 \pm 2700$  on the release rate of atenolol from tablets obtained by wet granulation was studied. The molar relationship atenolol to PVP in tablets was 20,8:1. It was shown the increase of release rate for atenolol approximately in 1,5 time in comparison with tablets with water as binder.

УДК 615.454:638.135:616.31

*Г.Р.КОЗИР, аспірант, О.І.ТИХОНОВ, д-р фармац. наук, проф.,  
Н.В.ЖИВОРА, канд. фармац. наук, доц.*

*Національний фармацевтичний університет*

## ВИВЧЕННЯ СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕЛІВ З ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛІСУ

Проблема лікування захворювань пародонту залишається однією з актуальних в сучасній медицині, оскільки поширеність цього захворювання на даний момент становить 90—98 % [1, 3]. Широке розповсюдження, високий рівень захворюваності, тривалий і хронічний перебіг, постійна зміна якісного

складу мікрофлори, поява резистентних форм мікроорганізмів потребують постійного оновлення лікарських препаратів для терапії цих захворювань.

Фармакотерапія захворювань пародонту включає комплекс загальнозміцнююальної терапії і місцевого лікування з використанням протимікробних, протизапальних та пластикостимулюючих препаратів, що сприяє нормалізації стану тканин пародонту.

Великої уваги у цьому аспекті заслуговує один з продуктів бджільництва — прополіс [1] та його біологічно активна фракція — фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), що виявляє антимікробну, протизапальну, репаративну, знеболюючу, капілярозміцнююальну та стимулюючу дії на тканини пародонту і слизову оболонку порожнини рота [4]. У зв'язку з відсутністю у складі ФГПП восків та смол він має більш виражений фармакологічний ефект, ніж прополіс. Це пояснюється також більш високим вмістом у ньому фенольних сполук, головна частина яких належить до флавонів та флавонолів. Саме тому ФГПП в очищенному вигляді має перевагу над вихідною речовою при розробці нових засобів на основі прополісу.

Для забезпечення комплексного впливу на всі ланки патогенезу запалення при лікуванні патології пародонту і слизової оболонки актуальним є створення комбінованих лікарських препаратів пролонгованої дії. З цією метою розробляється лікарська форма у вигляді гелю, яка б дозволила підтримувати постійну концентрацію діючих речовин на локалізованій ділянці ясен, що дуже важливо в умовах ротової порожнини, постійно зволожуваної синою. Тісний зв'язок гелю зі слизовою полегшує проникнення в організм лікарських речовин. Завдяки в'язкості формоутворюючих наповнювачів зменшується дифузія активного інгредієнта в порожнині рота, а відносно повільне розмивання синою гелю дозволяє зберегти оптимальну концентрацію діючої речовини.

Для дослідження було приготовлено гелі на основі карбополу — рідко-зшитого співполімеру акрилової кислоти та поліфункціональних зшиваючих агентів, виготовленого фірмою «BF Goodrich» (США) [6]. Відомо, що гелі карбополу належать до структурованих дисперсних систем з пружно-пластиично-в'язкими властивостями, які зумовлюють їх споживчі якості. Фармакопейні статті під назвою «Карбомер» включені у фармакопеї Великобританії, Франції та в Міжнародну фармакопею 2-го видання [5, 6]. Карбомери з індексом Р, наприклад карбомери 934Р та 974Р, вводяться до складу лікарських засобів, призначених для орального застосування й аплікацій на слизові оболонки. Вони виготовлені за технологіями, що забезпечують мінімальну кількість залишкових розчинників [6].

Метою наших досліджень було вивчення структурно-механічних властивостей дослідних зразків для розробки науково обґрунтованого складу стоматологічного гелю.

### Експериментальна частина

Об'єктами реологічних досліджень були гелі з ФГПП на основі карбополу марок 940, 934Р та 974Р в різних концентраціях. Вивчалася залежність структурної в'язкості від кількості нейтралізатора та pH середовища.

Для нейтралізації водних дисперсій карбомерів використовували 10 % розчин аміаку, 10 % розчин натрію гідроксиду та органічну основу трометамол (Європейська фармакопея, 1997 р.) і триетаноламін (Британська фармакопея, 1993 р.).

У результаті проведених досліджень експериментально встановлено недоцільність використання як нейтралізаторів для водних дисперсій карбомерів розчинів натрію гідроксиду та амонію гідроксиду. Модельні зразки гелів, в яких використовувались ці неорганічні основи, темнішали у процесі збері-

гання. Це свідчить про їх взаємодію з фенольними сполуками ФГПП, що доведено хроматографічними дослідженнями.

Для нейтралізації розчинів карбомерів було використано органічний нейтралізатор трометамол, який на відміну від триетаноламіну є нетоксичним. Нами було виготовлено модельні зразки гелів з інтервалом pH від 4,0 до 9,0 та концентрацією трометамолу від 0,05 до 2,5 %. Концентрацію водневих іонів визначали потенціометричним методом на pH-метрі pH-150.

Структурно-механічні властивості вивчали за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2» (Німеччина) з коаксіальними циліндрами. На основі отриманих результатів будували криві залежності напруги зсуву відібраних модельних зразків гелю від швидкості зсуву при температурі 20 °C (передбачувана температура зберігання). За реограмами визначали тип течії системи, наявність тиксотропних властивостей, а також нижню, верхню та екстрапольовану межу текучості і структурну в'язкість гелів. У табл. відображені залежності структурної в'язкості гелів з ФГПП від кількості трометамолу і, відповідно, від pH середовища.

Встановлено, що структурна в'язкість гелів зростає зі збільшенням pH середовища. Найбільшу структурну в'язкість мають гелі, інтервал pH яких становить 5,0–8,0. Подальше підвищення pH веде до зниження структурної в'язкості гелів з ФГПП.

Однак модельні зразки гелів з ФГПП, pH яких більше 6,0, нестабільні у процесі зберігання, про що свідчать зміна органолептичних характеристик — потемніння гелів та дані кількісного визначення суми фенольних сполук. Експериментально доведено, що найстабільнішими є гелі з ФГПП, pH яких знаходитьться в інтервалі 4,5–5,8.

За літературними даними, структурна в'язкість гелів залежить від концентрації карбомерів [4], що пояснюється механізмом гелеутворення, а також від марки карбомерів та їх середньої молекулярної маси. Нами вивчалися структурно-механічні властивості гелів з карбомерами марок 934Р і 974Р в концентраціях 0,6, 0,8, 1,0 та 1,5 %. Дані, подані на рис. 1, свідчать, що в'язкість гелів на основі карбомеру 974Р вища, ніж на основі карбомеру 934Р, який має меншу молекулярну масу.

На підставі експериментальних даних, отриманих у результаті вивчення реологічних параметрів гелів з ФГПП на основі карбополів 934Р і 974Р, будували криві залежності напруги зсуву ( $\tau$ ) від швидкості зсуву ( $D_r$ ). Як видно з рис. 2, в зоні реологічного оптимуму для гідрофільних мазевих основ, межа якого визначена кривими АБ і ВГ, що підтверджує добре споживчі властивості мазей, лежать криві дотичної напруги зсуву гелів карбополу 934Р в концентраціях 0,8 та 1,0 % та карбополу 974Р в концентрації 0,6 %.

Як свідчать результати, подані на рис. 2, модельні зразки гелів характеризуються наявністю нижньої межі текучості та псевдопластичним типом течії. Пластичний тип течії, що має верхню та екстрапольовану межу текучості, проявляється при більш високих швидкостях зсуву. З підвищенням концентрації трометамолу збільшуються значення реопараметрів (структурної в'язкості та

Залежність показників pH середовища та структурної в'язкості гелів з ФГПП на основі карбополу 940 від концентрації трометамолу при температурі 20 °C

Показники	Концентрація трометамолу, %								
	0,1	0,15	0,2	0,4	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
pH гелів	4,5	5,1	5,8	6,0	6,2	7,5	8,0	8,6	9,0
Структурна в'язкість ( $\eta$ , Па · с) при $D_r = 5,4 \text{ c}^{-1}$	19	35,2	36,31	37,2	37,7	36,9	36,6	34,25	33,99

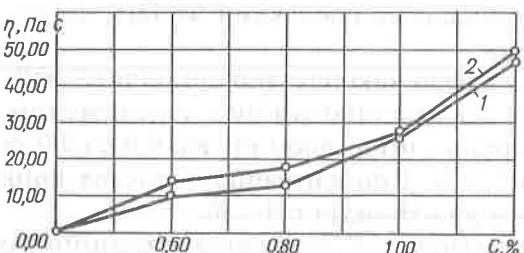


Рис. 1. Криві залежності структурної в'язкості ( $D_r = 5,4 \text{ c}^{-1}$ ) гелів з ФГПП, нейтралізованих трометамолом до pH 5,5, від концентрації карбомерів:  
1 — карбопол 934Р, 2 — карбонол 974Р

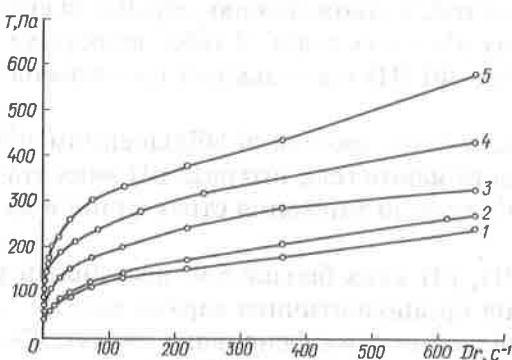


Рис. 2. Реограми гелів з ФГПП (при  $t = 20^\circ\text{C}$ ), нейтралізованих трометамолом до pH 5,5:  
1 — АБ, 2 — карбопол 974Р 0,6 %, 3 — карбопол 934Р 0,8 %,  
4 — карбопол 934Р 1 %, 5 — ВГ

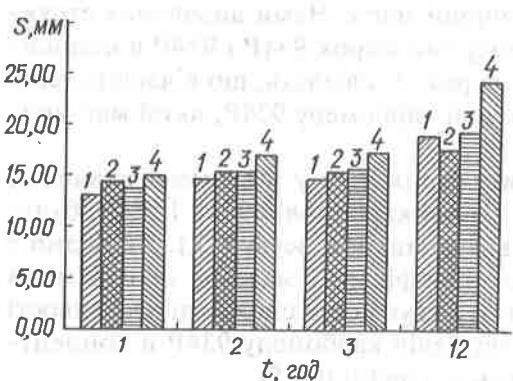


Рис. 3. Діаграма залежності діаметра (D) забарвлення зон протягом часу (t) для зразків гелів, що містять:  
1 — пропіленгліколь, 2 — ПЕО-400, 3 — диметилсульфоксид,  
4 — спирт етиловий

ча, хімічної природи основи, що використовується для нейтралізації карбомерів, та величини pH.

2. Встановлено, що структурна в'язкість гелів з карбомерами збільшується з підвищенням їх концентрацій та молекулярної маси і залежить від природи основи та від pH середовища.

3. Підібрано оптимальні співвідношення концентрацій карбополу марок 934Р та 974Р та органічного розчинника трометамолу. Встановлено, що оптимальне pH гелю з ФГПП 5,5.

4. Доведено, що введення ФГПП у вигляді спиртового розчину до складу гідрофільногого гелю сприяє найбільш повному вивільненню діючої речовини.

нижньої межі текучості). Однак незначна площа петель гістерезису свідчить про недостатню тиксотропність модельних зразків гелів, що негативно впливає на їх споживчі властивості.

Для оптимізації складу гелю було проведено біофармацевтичні дослідження. Вивільнення діючої речовини оцінювали за методикою, основанаю на дифузії фенольних сполук в агаровий гель за методом «агарових платівок». Для цього до 2 % агарового гелю додавали 5 % спиртовий розчин заліза окисного хлориду, який дає колірну реакцію з діючою речовиною.

Для введення гідрофобного препаратору прополісу до складу гідрофільногого гелю, з метою підвищення активності ФГПП та забезпечення транспорту його через біологічні мембрани було використано такі розчинники: спирт етиловий, диметилсульфоксид (ДМСО), поліетиленоксид-400 (ПЕО-400) та пропіленгліколь. На основі одержаних результатів будували діаграму (рис. 3).

Як видно з рис. 3, введення ФГПП у вигляді спиртового розчину до складу гідрофільногого гелю сприяє найінтенсивнішому вивільненню діючої речовини. Аналіз спостережень за органолептичними показниками (однорідність, забарвлення) та структурно-механічними властивостями гелів з ФГПП, виготовлених з використанням спирту етилового, свідчить про те, що у процесі зберігання модельні зразки залишаються стабільними.

## Висновки

- Проведено експериментальне вивчення реологічних властивостей гелів, утворених карбомерами залежно від марки і концентрації гелеутворюва-

- Курякина Н.В., Алексеева О.А., Третьякова Т.А. и др. Лекарственные растения и продукты пчеловодства, применяемые в стоматологии. — М.: Мед. книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. — 282 с.
- Ляпунов Н.А., Воловик Н.Б. // Фармаком. — 2001. — № 2. — С. 52—61.
- Современные аспекты клинической пародонтологии / Под. ред. Л.А.Дмитриевой. — М.: МЕД-пресс, 2001. — 128 с.
- Теорія та практика виробництва лікарських препаратів прополісу / За ред. акад. О.І.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
- Carbomers. — European Farmakopoeia, 2000. — Р. 488—489.
- Carbopol Resins Handbook, BF Goodrich Company, Speciality Cemicals, 9921 Brecksville Road. Cleveland, Ohio 44141—3247.
- Handbook of Pharmaceutical excipients: Second Edition/ Ed. by Anley Wade and Paul J. Weller. — Washington/London: Amer. Pharm. Association / The Pharm. Press, 1994. — 651 p.

Надійшла до редакції 16.07.2002.

*Г.Р.Козир, А.И.Тихонов, Н.В.Живора*

## ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕЛЕЙ С ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛИСА

Исследованы реологические свойства гелей карбополов с ФГПП в зависимости от марки и концентрации карбопола, а также от химической природы оснований, используемых для нейтрализации карбомеров, и от значений pH. Подобраны оптимальные концентрации карбополов 934Р, 974Р и трометамола. Биофармацевтическими исследованиями установлено, что высвобождение фенольных соединений ФГПП зависит от способа введения действующего вещества и растворителя.

*G.R.Kozyr, O.I.Tyhonov, N.V.Zhyvora*

## THE STUDY OF STRUCTURAL – MECHANICAL PROPERTIES OF GELS WITH A PREPARATION OF PROPOLIS

### SUMMARY

The rheological properties of gels with the preparation of propolis on the basis of carbopol depending on the sort and concentration and also on the chemical nature of the basis, which are used for neutralization of carbomers, and the value pH have been investigated. Optimum concentrations of carbopol 934P and 974P and trometamol have been selected. By means of biopharmaceutical investigations it was determined that the plenitude of the releasing of phenol combinations with the preparation of propolis depends on a way of introduction the working substance and the dissolvent.

УДК 615.451.23:616.5

*Є.В.ГЛАДУХ, канд. фармац. наук, доц.*

*Національний фармацевтичний університет*

## ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МАЗІ АЛЬТАНОВОЇ

Створення вітчизняних лікарських препаратів для місцевої терапії гнійно-запальних процесів залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини [4]. Співробітниками кафедри заводської технології ліків НФаУ розроблено склад і технологію мазі для лікування першої та другої фаз ранового процесу.

Для забезпечення репаративної та протизапальної дії до складу мазі введено альтан — нову біологічно активну субстанцію природного походження. Препарат містить комплекс поліфенольних сполук, вилучених з суплідів вільхи клейкої або сірої. Експериментальними дослідженнями було доведено високу репаративну активність альтану і відсутність алергізуючої та місцевоподразню-

ючої дії. Для підвищення антимікробних та протизапальних властивостей до складу мазі було введено димексид.

За основу, що сприяє максимальному прояву терапевтичного ефекту мазі, у результаті попередніх досліджень було обрано емульсійну систему першого роду з огляду на ряд переваг перед жировими та емульсійними основами другого роду. Зокрема, завдяки фізико-хімічним особливостям будови емульсії типу олія/вода підвищують біологічну доступність гідрофобних лікарських речовин та їх стійкість до процесів окиснення [2].

Одержання високодисперсної стабільної емульсії потрібної консистенції забезпечується введенням у лікарську форму суміші емульгаторів — спиртів синтетичних жирних первинних фракції C<sub>16</sub>—C<sub>18</sub> та препарату ОС-20 (моноалкільні ефіри поліетиленгліколю на основі первинних спиртів). Як масляну фазу використовували масло вазелінове. Для підвищення структурно-механічних та осмотичних властивостей до складу мазі було введено поліетиленоксид-400.

Метою нашої роботи стало вивчення фізико-хімічних властивостей мазі альтанової.

Органолептичні та фізико-хімічні показники мазі альтанової визначали за загальноприйнятими методиками [3]. Як видно з даних, наведених у табл., мазь альтанова являє собою однорідну масу густої консистенції світло-коричневого кольору.

Фізико-хімічна стабільність емульсій типу олія/вода з вираженою просторовою структурою визначається колоїдно-міцелярними властивостями адсорбційного шару, що утворюється емульгаторами, їх структурно-механічними властивостями та здатністю до утворення просторової решітки за рахунок гідрофобних взаємодій між коагуляційними центрами молекул емульгаторів. Стабільність емульсії визначається розміром крапель, відносною щільністю та в'язкістю обох фаз. Кінетична стабільність емульсії залежить від емульгатора, який знижує міжфазну напругу між олією і водою. Емульсійні мазі можуть бути температурно нестабільними. При зберіганні на стабільність готової лікарської форми також впливають незначні відхилення у складі компонентів, якість сировини та вибір консерванта. Тому фізико-хімічну стабільність емульсійних мазей типу олія/вода найбільш об'єктивно характеризує дослідження їх стійкості до температурних впливів і центрифугування. Проведені нами дослідження (табл.) показали, що всі серії мазі альтанової є колоїдно- і термостабільними.

Одним з факторів, який впливає на перебіг гнійно-запальних процесів, є значення pH. Відомо [2], що помірна кислотність середовища в рані стимулює діяльність ферментних систем, активізує фагоцитоз, посилює бактерицидні властивості тканинних колоїдів і сприяє прояву захисних реакцій. У той же час, значне зниження pH може викликати порушення життєдіяльності та відмирання

#### *Фізико-хімічні властивості мазі альтанової*

№ серії	Органолептичні показники			Фізико-хімічні показники		
	зовнішній вигляд	забарвлення	запах	термостабільність	колоїдна стабільність	pH
2022002	Однорідна маса густої консистенції	Світло-коричневе	Слабкий специфічний	Стабільна	Стабільна	5,4 ± 0,2
3022002	Те ж	»	Те ж	»	»	6,4 ± 0,1
4022002	»	»	»	»	»	5,6 ± 0,2
5022002	»	»	»	»	»	7,2 ± 0,1
6022002	»	»	»	»	»	6,8 ± 0,1

Примітка. n = 5

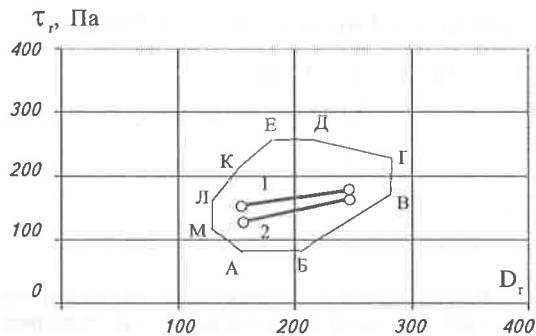


Рис. 1. Обмежені реограми плинності мазі альтанової при температурі 37 °C:  
1 — через 2 с, 2 — через 15 с

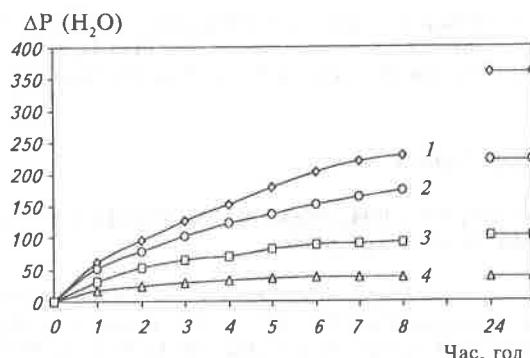


Рис. 2. Осмотичні властивості мазей:  
1 — мазь «Левомеколь», 2 — мазь «Нітацид-Дарниця», 3 — мазь альтанова, 4 — 10 % розчин натрію хлориду

клітин. Крім того, pH є одним з важливих показників, які характеризують якість мазі. При вивченні pH 5 % розчину розробленої мазі встановлено, що водневий показник знаходиться в межах 5,4—7,2 (табл.).

Важливим показником якості емульсійних мазей є дисперсність. Вивчення дисперсної фази різних серій мазі альтанової під мікроскопом показало, що вона являє собою практично монодисперсну систему з розміром часток від 0,2 до 10 мкм, причому більшість часток (понад 80 %) мають розмір до 4 мкм, а частки більшого розміру (більше 10 мкм) відсутні. Дисперсний склад різних серій мазі практично одинаковий.

Для об'єктивної оцінки споживчих властивостей запропонованої мазі вивчено її структурно-механічні показники за відомою методикою [1]. Намазуваність мазі задовільна, оскільки обмежені реограми плинності знаходяться в межах реологічного оптимуму для гідрофільних мазей (рис. 1).

Терапевтична ефективність комбінованого препарату для лікування гнійних ран багато в чому залежить від його осмотичної активності, що забезпечує очищення ран від гнійного відокремлення [2]. Осмотичні властивості мазі альтанової вивчали за методом діалізу через напівпроникну мембрани у порівнянні з гіпертонічним розчином натрію хлориду, мазями «Левомеколь» та «Нітацид-Дарниця».

Як видно з рис. 2, мазь альтанова за осмотичними властивостями значно відрізняється від мазей «Левомеколь» та «Нітацид-Дарниця», призначених для лікування гнійних ран у першій фазі ранового процесу, як за силою, так і за тривалістю дії. Тривалий та «м'який» осмотичний ефект мазі альтанової вигідно відрізняє її і від гіпертонічного розчину натрію хлориду, дія якого короткочасна і малоефективна. Підібрана величина осмосу дозволяє уникнути ушкоджуючої дії мазі на грануляційну тканину та клітини епітелію у фазі регенерації і в той же час забезпечує видалення з рані невеликого гнійного ексуданту.

## Висновки

1. Визначено, що за фізико-хімічними показниками (однорідність, колоїдна стабільність і термостабільність, pH, дисперсність, здатність до намазування) мазь альтанова відповідає сучасним вимогам до даної лікарської форми.

2. Показано, що мазь має помірну, але тривалу осмотичну активність, що відповідає вимогам клініцистів до зовнішніх лікарських препаратів для лікування гнійно-запальних інфекцій на першій та другій фазах ранового процесу.

1. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: Дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1982. — 142 с.
2. Безуглая Е.П., Белов С.Г., Гунько В.Г. и др. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Под ред. Б.М. Даценко. — К.: Здоров'я, 1995. — 384 с.

3. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Ляпунов М., Безугла О. // Ліки України. — 1997. — № 2. — С. 22—25.

Надійшла до редакції 05.11.2002.

*E.V. Gladukh*

## ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МАЗИ АЛЬТАНОВОЙ

Исследованиями мази альтановой доказано, что однородность, коллоидная стабильность и термостабильность, pH и дисперсность препарата соответствуют существующим требованиям к данной лекарственной форме. Показано, что препарат имеет удовлетворительную намазываемость и обладает умеренной осмотической активностью.

*E.V. Gladukh*

## THE STUDY OF PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF ALTAN OINTMENT

### SUMMARY

It has been proved that homogeneity, colloidal and thermostability, pH and dispersion of the preparation correspond to modern requirements to such medicinal forms. It has been shown that the preparation possesses satisfactory anointment and has moderate osmotic activity.

УДК 615.45.002:616.31

Л.Л.ДАВТЯН, канд. фармац. наук

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

## РОЗРОБКА МЕТОДІВ ТЕХНОЛОГІЧНОГО КОНТРОЛЮ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ПЛІВОК «ТРИКАЛЕН»

Останнім часом дослідники приділяють велику увагу створенню нових лікарських форм з пролонгованим вивільненням діючої речовини. До таких лікарських засобів відносяться стоматологічні плівки (СП) для лікування неклостридіальної анаеробної мікрофлори порожнини рота [1—4]. Для комплексного лікування пародонтиту нами розроблено СП «Трикален», до складу яких входять метронідазол та міконазол.

Для контролю технологічного процесу виробництва СП та кінцевого продукту необхідно було розробити аналітичну нормативно-технічну документацію, яка б дозволила проводити кількісну та якісну ідентифікацію лікарських речовин, що входять до їх складу. Це і стало метою даного дослідження.

### Об'єкти та методи дослідження

Об'єктами дослідження були СП масою 16 мг, які містили метронідазол (0,4896—0,5984 мг) та міконазол (0,1224—0,1496 мг). Крім діючих, до їх складу входили допоміжні речовини — диметилсульфоксид, натрій-карбоксиметилцелюлоза, які також можливо ідентифікувати.

### Результати та їх обговорення

На основі результатів проведених експериментальних досліджень розроблено методику якісного та кількісного визначення діючих і допоміжних речовин у СП.

## Ідентифікація діючих та допоміжних речовин

**Метронідазол.** Для ідентифікації метронідазолу використовують нижче наведені реакції, які підтверджують наявність в його структурі ароматичної нітрогрупи.

### А. Лужно-кислотна реакція

0,1 г СП розчиняють при нагріванні в 2 мл 1 М розчину гідроксиду натрію. З'являється червоно-фіолетове забарвлення, яке при додаванні розведеної хлористоводневої кислоти переходить у жовте, а при додаванні розчину гідроксиду натрію — знову у червоно-фіолетове.

### Б. Реакція діазотування з наступним азосполученням після попереднього відновлення нітрогрупи з цинковим пилом в кислом середовищі

До 0,1 г СП додають 1 мл води, 0,25 мл розчину хлористоводневої кислоти та 10 мг цинкового пилу. Отриману суміш нагрівають на водяному огорівнику, фільтрують, охолоджують на льоду і додають 1 мл свіжевиготовленого 1 % розчину нітрату натрію. До 1 мл лужного розчину  $\beta$ -нафтолу додають краплями отриманий розчин. З'являється інтенсивно-червоне забарвлення.

### Міконазол. Для ідентифікації міконазолу використовують реакцію на нітрати.

0,1 г СП збовтують з 5 мл води протягом 3 хв. Рідину над осадом зливають і краплями по стінках додають розчин дифеніламіну в концентрованій сірчаній кислоті. На межі двох шарів (водного і концентрованої сірчаної кислоти) утворюється кільце інтенсивно-синього кольору.

Для одночасної ідентифікації метронідазолу та міконазолу застосовують хроматографічний метод.

Для одержання хлороформової витяжки до двох СП додають 2—3 мл води для повного переведення їх у гелеподібний стан, 25 % розчин аміаку до pH 7—8 і тричі екстрагують 3 мл хлороформу, після чого хлороформову витяжку випаровують до об'єму 2—3 мл (розчин А).

Для одержання робочого стандартного зразка метронідазолу ( $PC_3_1$ ) до 1 мг метронідазолу додають хлороформ до 10 мл. Одержаній розчин випаровують до об'єму 2—3 мл і досліджують.

Для одержання робочого стандартного зразка міконазолу ( $PC_3_2$ ) до 0,3 мг міконазолу додають хлороформ до 10 мл, розчин випаровують до 2—3 мл і досліджують.

На лінію старту хроматографічної пластинки «Сорбфіл» розміром 10x20 см наносять по 2 мкл розчину А та робочих стандартних розчинів. Пластинку вміщують у хроматографічну камеру із сумішшю розчинників: хлороформ—метанол—25 % розчин аміаку (80:20:2) і хроматографують висхідним способом. Коли фронт розчинників підніметься до 10 см від лінії старту, пластинку виймають, висушують у теплому повітрі та проявляють реактивом Драгендорфа, модифікованим за Мунье. Основні плями на хроматограмі досліджуваних розчинів за інтенсивністю та значеннями  $R_f$  відповідають основним плямам робочих стандартних зразків —  $R_f$  0,64 та 0,78 відповідно.

**Похідні целюлози.** Для ідентифікації похідних целюлози дві СП розчиняють у 3—5 мл 50 % розчину сірчаної кислоти. До 2 мл отриманого розчину додають 1 мл очищеної води, 2 краплі 10 % розчину  $\alpha$ -нафтолу у хлороформі, після чого по стінках пробірки приливають 3 мл концентрованої сірчаної кислоти. На межі двох рідин утворюється кільце фіолетового кольору, що вказує на присутність похідних целюлози.

**Диметилсульфоксид.** Для ідентифікації диметилсульфоксиду дві СП вміщують у колбу на 50 мл, додають 2—3 мл води для повного переведення їх у гелеподібний стан, 5 мл льодяної оцтової кислоти, 0,5 г йодиду калію та 0,1 мл ацетилхлориду. Розчин набирає червоно-бурого забарвлення, що вказує на присутність диметилсульфоксиду.

## Розробка методик кількісного визначення міконазолу нітрату та метронідазолу

Спочатку методом неводного титрування визначаємо сумарно міконазолу нітрат і метронідазол, а потім аргентометричним методом тільки міконазол нітрат. Метронідазол вираховуємо за різницею.

Для кількісного визначення міконазолу нітрату 0,1600 г (точна наважка) СП (попередньо висушених до залишкової вологості  $10 \pm 1\%$ ) вміщують у конічну колбу місткістю 100 мл, додають 20 мл гідроксиду натрію, 1 г цинкового пилу і кип'ятять з оберненим холодильником протягом 30 хв. Отриману суміш охолоджують, додають 30 мл розведеної оцтової кислоти, бромфеноловий синій і титрують з мікробюретки 0,01 М розчином нітрату срібла до з'явлення фіолетового забарвлення.

1 мл 0,01 М розчину нітрату срібла відповідає 0,001198 г міконазолу нітрату, якого в одній плівці масою 16 mg має бути 0,1224—0,1496 mg.

Вміст міконазолу ( $X$ , g) в одній плівці розраховують за формулою

$$X = \frac{V \cdot K\pi \cdot T \cdot m_{cp} \cdot 100}{m_n \cdot (100 - W)} \quad \dots (1),$$

де  $V$  — об'єм 0,01 М розчину нітрату срібла, витраченого на титрування досліджуваного препарату, мл;

$K\pi$  — коефіцієнт поправки 0,01 М розчину нітрату срібла ( $K\pi = 0,9988$ );

$T$  — титр 0,01 М розчину нітрату срібла за міконазолу нітратом;

$m_{cp}$  — середня маса однієї плівки, mg;

$m_n$  — маса наважки, витраченої для аналізу, mg;

$W$  — втрата в масі при висушуванні, %.

Результати аргентометричного визначення міконазолу нітрату в СП наведено в табл. 1.

*Статистична обробка результатів:*

$$\bar{X} = 0,128, S^2 = 5,0E^{-5}, S_{ct} = 0,007, S_x = 0,003, \Delta X = 0,019, \Delta \bar{X} = 0,008, E = 15,272, E\% = 6,829.$$

Аналіз даних, наведених у табл. 1, показав, що вміст міконазолу нітрату в одній плівці «Трикален» знаходиться у припустимих межах.

Для кількісного визначення метронідазолу близько 0,1600 г (точна наважка) попередньо висушених до постійної маси СП розчиняють у 30 мл льодяної оцтової кислоти і титрують з мікробюретки 0,01 М розчином хлорної кислоти (індикатор — кристалічний фіолетовий). За тих же умов проводять контрольний дослід з плівками плацебо.

1 мл 0,01 М розчину хлорної кислоти відповідає 0,001712 г метронідазолу, якого в одній плівці масою 16 mg має бути 0,4896—0,5984 mg.

Вміст метронідазолу ( $X$ , g) у плівках розраховують за формулою

$$X = \frac{(V_1 - V_k) \cdot K\pi_1 - \frac{V_2 \cdot K\pi_2}{4} \cdot T \cdot m_{cp}}{m_n}, \quad \dots (2),$$

де  $V_1$  — об'єм 0,01 М розчину хлорної кислоти, витраченої на титрування СП, мл;

$V_2$  — об'єм 0,01 М нітрату срібла, витраченого на титрування міконазолу нітрату, мл;

$V_k$  — об'єм 0,01 М розчину хлорної кислоти, витраченої на титрування контрольного розчину, мл;

$K\pi_1$  — коефіцієнт поправки 0,01 М розчину хлорної кислоти ( $K\pi_1 = 1,0400$ );

$K\pi_2$  — коефіцієнт поправки 0,01 М розчину нітрату срібла ( $K\pi_2 = 0,9988$ );

$T$  — титр 0,01 М розчину хлорної кислоти за метронідазолом;

$m_{cp}$  — середня маса однієї плівки, mg;

$m_n$  — маса наважки, взята для аналізу, mg.

Таблиця 1

Результати визначення міконазолу нітрату  
( $\bar{X}$ ;  $n = 5$ ;  $P = 0,95$ )

Маса міконазолу, взята на аналіз, мг	Знайдена кількість міконазолу, мг	
	на всю масу	на одну плівку
1,4161	1,4624	0,1401
1,2971	1,1965	0,1251
1,2606	1,2231	0,1316
1,2784	1,1699	0,1241
1,2572	1,1434	0,1234

Таблиця 2

Результати визначення метронідазолу  
( $\bar{X}$ ;  $n = 5$ ;  $P = 0,95$ )

Маса метронідазолу, взята на аналіз, мг	Знайдена кількість метронідазолу, мг	
	на всю масу	на одну плівку
4,8178	4,5151	0,5095
5,1782	5,1353	0,5370
4,7362	4,4256	0,5068
4,7362	4,9246	0,5819
4,7464	4,5912	0,5472

Результати визначення метронідазолу в СП наведено в табл. 2.

Статистична обробка результатів:

$$\bar{X} = 0,5365, S^2 = 0,5365, S_{ct} = 0,0307, S_x = 0,0137, \Delta X = 0,0855, \Delta \bar{X} = 0,0382, E = 15,9444, E\% = 7,1305.$$

З даних, наведених у табл. 2, видно, що вміст метронідазолу в одній плівці знаходитьться у припустимих межах.

## Висновок

Для технологічного контролю розроблено методики якісного аналізу діючих та допоміжних речовин у стоматологічних плівках «Трикален», які містять метронідазол та міконазолу нітрати. Якісний аналіз базується на реакції азосполучення та реакції на нітрати. Крім того, для ідентифікації діючих речовин додатково пропонується хроматографічний метод.

Кількісне визначення проводиться методом неводного титрування для суми міконазолу нітрату і метронідазолу з наступним визначенням міконазолу нітрату аргентометричним методом.

1. Давтян Л.Л. // Ліки України. — 2000. — № 7—8. — С. 52—55.
2. Давтян Л.Л., Коритнюк О.Я., Лук'янчук Л.І. // VIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств / Тез. доп. — Львів—Трускавець, 2000. — 342 с.
3. Коритнюк Р.С., Давтян Л.Л., Дзюбан Н.Ф. та ін. // Матеріали навчально-метод. конф. (Київ, 16—17 вересня 1998 р.). — К., 1998. — С. 74—76.
4. Коритнюк Р.С., Давтян Л.Л., Коритнюк О.Я. та ін. // Ліки України. — 2000. — № 1—2. — С. 4—7.

Надійшла до редакції 05.07.2002.

Л.Л.Давтян

## РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПЛЕНОК «ТРИКАЛЕН»

Рассмотрен методологический подход к повышению качества стоматологических пленок путем использования титrimетрических и хроматографических методов анализа.

L.L.Davtian

## MINING OF METHODS OF A CONTROL TECHNOLOGY STOMATOLOGIC OF FILMS «TRICALEN»

### SUMMARY

In given clause the metodological approach to a rating of quality films of stomatologic with use titrimetric and chromatographic of methods of the analysis is covered.

## **МЕТОДОЛОГІЯ ОЦІНКИ ЯКОСТІ РОСЛИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ПІДСТАВІ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОДЕРЖАНИХ ЗА ДОПОМОГОЮ СУЧASNХ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДІВ**

На відміну від звичайних лікарських засобів (ЛЗ), які, як правило, виробляються з синтетичної сировини відтворюваними методами та процедурами, рослинні лікарські препарати виготовляються з сировини рослинного походження, склад і властивості якої можуть суттєво змінюватися під впливом різноманітних факторів [6]. Мінливість складу та вмісту біологічно активних речовин (БАР) в різних партіях лікарської рослинної сировини (ЛРС) може спричиняти їх мінливість у готових рослинних ЛЗ, що призводить до мінливості їх терапевтичної ефективності та безпечності. Так, дослідження якості рослинних препаратів, вироблених з женьшеною (*Panax ginseng*), елеутерокока (*Eleutherococcus senticosus*) та звіробою (*Hupericum perforatum*) показали дуже велику різницю між окремими препаратами щодо складу та вмісту БАР [18, 19].

Причиною побічних явищ та реакцій, виявлених при застосуванні рослинних ЛЗ, були помилкове використання невідповідних видів рослин; погана якість, пов'язана з неналежними виробництвом та поводженням з препаратами; наявність у складі ЛЗ інших незадекларованих препаратів і речовин; передозування; помилки лікарів при призначенні і пацієнтів при застосуванні рослинних препаратів; взаємодія з іншими ліками тощо [20], тобто більшість побічних реакцій прямо пов'язана з проблемою якості цих ЛЗ. Тому при стандартизації, виробництві та контролі якості лікарських рослинних препаратів часто необхідно використовувати інші більш специфічні процедури і методики, ніж для звичайних лікарських засобів. Інформація про склад і вміст БАР у лікарських рослинах та препаратах на їх основі, одержана за допомогою сучасних селективних і чутливих аналітичних методів, дає основу для стандартизації та створення рослинних лікарських засобів з передбачуваною і відтворюваною ефективністю.

За останніх десять років дослідники багатьох країн активно розробляють підходи до забезпечення на сучасному рівні якості рослинних ЛЗ [6]. Про це свідчить значна кількість публікацій [16, 17, 21, 22] і проектів документів ВООЗ з питань рослинних ЛЗ, обговорення у відповідних секціях на двох останніх світових конгресах Міжнародної федерації фармацевтів (FIP) у Сінгапурі (2001 р.) та Ніцці (2002 р.) питань розробки методів аналізу і підходів до стандартизації рослинних препаратів. Основними елементами сучасної концепції виробництва якісних, ефективних та безпечних рослинних ЛЗ вважаються такі [23]:

- автентичність і якість ЛРС повинна забезпечуватися застосуванням Належної практики вирощування (Good Agricultural Practices) або Належної практики збирання (Good Field Collecting Practices) лікарських рослин та контролем ЛРС на відповідність вимогам специфікацій, які враховують особливості рослинної сировини;

- процес виробництва і приготування рослинної сировини, напівпродуктів і готових лікарських засобів повинен ретельно контролюватися і стандартизуватися шляхом застосування сучасних методологій забезпечення якості;

- методології для контролю якості рослинної сировини і готових препаратів повинні удосконалюватися за рахунок використання сучасних аналітичних методів і технологій;

— задекларована терапевтична ефективність повинна бути підтверджена шляхом ретельних клінічних випробувань рослинних ЛЗ з гарантованою якістю, вивченням механізмів їх дії, фармакологічної взаємодії з іншими ЛЗ, дослідженням обґрунтованості традиційних схем лікування на сучасній науковій основі.

Для оцінки безпечності рослинних ЛЗ використовують загальні методи визначення мікробіологічної чистоти, вмісту радіонуклідів, пестицидів, фунгіцидів, афлатоксинів, важких металів тощо [21]. Критерії для встановлення припустимих меж їх вмісту ґрунтуються на їх максимально припустимих дозах відповідно до санітарно-гігієнічних норм (за аналогією з вимогами до харчових продуктів). Тому підходи до вибору критеріїв для стандартизації та припустимих меж вмісту зазначених груп забруднювачів є цілком зрозумілими.

Більше труднощів виникає при спробах стандартизації рослинних ЛЗ, особливо тих, що містять кілька рослинних компонентів, за присутністю та вмістом БАР або маркерів [1–4]. Тому метою нашої роботи була розробка методології оцінки якості рослинних лікарських засобів на підставі результатів аналізу БАР або маркерів, одержаних за допомогою сучасних аналітичних методів (насамперед хроматографічних) та виявлених нами закономірностей переходу основних БАР з ЛРС у рослинний препарат або ЛЗ.

Завданням цієї методології є створення специфікацій на рослинні ЛЗ з адекватними показниками, вимогами до них та розробленими аналітичними методиками, які б шляхом проведення ідентифікації та кількісної оцінки вмісту складових кожного компонента складного рослинного ЛЗ, фармако-технологічних тестів (однорідність вмісту, розчинення тощо), контролю вмісту можливих небажаних домішок та виявлення фальсифікованих ЛЗ, дозволили виробляти і застосовувати рослинні ліки з постійним складом і передбачуваною та відтворюваною ефективністю.

Розроблена методологія передбачає такі взаємопов'язані етапи створення специфікацій:

- вибір індивідуальних сполук, групи БАР або маркерів, за якими проводиться оцінка ЛРС, напівпродуктів та готових рослинних ЛЗ;
- вибір методів та розробка методик ідентифікації і/або визначення вмісту індивідуальних сполук, групи БАР або маркерів у ЛРС, напівпродуктах та готових рослинних ЛЗ;
- вибір та обґрунтування критеріїв для стандартизації з урахуванням вимог фармакопейних монографій, наукових літературних даних та особливостей технології виробництва;
- експериментальна апробація (верифікація) розробленої специфікації, порівняння одержаних експериментальних даних з теоретично розрахованими.

Нижче наводимо більш детальні розгляди і практичні приклади по кожному з цих етапів.

#### **Вибір індивідуальних сполук, групи БАР або маркерів**

У звичайних синтетичних ЛЗ, які містять одну відому активну речовину, терапевтична ефективність препарату прямо залежить від вмісту цієї речовини, що, як правило, доведено відповідними доклінічними та клінічними дослідженнями. Тому результати кількісної оцінки активної речовини в ЛЗ у цілому надійно відображають ефективність препарату.

Рослинні ЛЗ часто містять складний комплекс речовин різних хімічних класів, при цьому, в результаті впливу технологічних процесів або внутрішніх ферментативних реакцій можуть відбуватися хімічні перетворення цих речовин. Лише для дуже незначної кількості рослинних ЛЗ науковими методами однозначно доведено, що конкретна БАР (одна або група) є єдино відповідальною за терапевтичний ефект. Таким прикладом є гідроксіантраценові глікозиди.

ди, які спричиняють проносну дію і за сумарним вмістом яких (у перерахунку на сенозид В) проводять стандартизацію ЛЗ, що містять екстракт, плоди або листя касії.

Для переважної більшості рослинних ЛЗ наукові дані про однозначний зв'язок терапевтичного ефекту з вмістом однієї БАР (або групи БАР) відсутні. У найкращому разі, є дані про кілька БАР (або груп БАР), кожна з яких (але не єдина) вносить вклад у терапевтичний ефект ЛЗ (наприклад флавоноїди у препаратах звіробою). Для великої кількості рослинних ЛЗ (наприклад препаратів валеріані) невідомі БАР, які можна розглядати як єдині, що відповідають за терапевтичний ефект.

У рекомендаціях ВООЗ [16] для стандартизації ЛРС, рослинних препаратів та ЛЗ запропоновано використовувати два види речовин:

— складові з відомою терапевтичною активністю — речовини або групи речовин, які хімічно охарактеризовані і відомий їх внесок у терапевтичну активність ЛРС, рослинних препаратів або ЛЗ (цей термін аналогічний терміну БАР);

— маркери — складові лікарської рослини, які хімічно охарактеризовані і являють інтерес для контролю ЛЗ. Вони можуть бути або не бути відповідальними за терапевтичну ефективність. При цьому (у першому випадку) відсутні докази, що вони єдино відповідальні за ефективність ЛЗ. Маркери зазвичай використовують, коли речовини з відомою терапевтичною активністю невідомі або невизначені, для розрахунку кількості ЛРС або рослинних препаратів у готових ЛЗ. Тому при тестуванні вихідної ЛРС або рослинних препаратів проводять кількісне визначення маркерів.

Слід зауважити, що розвиток сучасних аналітичних методів, технологій і приладів дає можливість більш детально дослідити склад і вміст БАР у рослинних ЛЗ. Цілком можливо, що, провівши доклінічні та клінічні дослідження ЛЗ з детально вивченим складом, вдасться встановити раніше невідому терапевтичну активність індивідуальних речовин або їх груп.

Роботу щодо вибору БАР або маркерів для контролю готових ЛЗ розпочинають з вивчення складу та вмісту БАР або маркерів у вихідній ЛРС або рослинних препаратах з урахуванням їх внеску у склад готового ЛЗ і особливостей технології виробництва останнього. Досліджують вимоги фармакопейних монографій, інших аналітичних специфікацій, наукові літературні дані, власні результати експериментальних досліджень зразків ЛРС або рослинних препаратів (ефірних та жирних олій, екстрактів тощо), які використовувалися виробником для виготовлення готових ЛЗ. На підставі такого огляду за можливістю вибирають БАР або маркери (індивідуальні або групи), які є характерними для кожного з видів ЛРС або рослинних препаратів, що входять до складу кінцевих ЛЗ. Якщо це неможливо, вибирають БАР або маркери для компонентів, які входять до складу ЛЗ у найбільших кількостях або мають найбільшу активність.

### Вибір методів та розробка методик аналізу БАР або маркерів у ЛРС, напівпродуктах та готових рослинних ЛЗ

Аналітичні методики, що застосовуються для аналізу рослинних ЛЗ, повинні відповідати таким вимогам:

- бути прийнятними для контролю якості (у т.ч. для ідентифікації та/або визначення БАР або маркерів) за ланцюгом ЛРС → рослинні препарати (ефірні та жирні олії, екстракти тощо) → готові ЛЗ,
- давати змогу виявити фальсифіковані лікарські засоби, забруднення іншими видами ЛРС,
- давати можливість вивчити стабільність ГЛЗ,
- бути придатними для оптимізації та контролю процесів виробництва рослинних ЛЗ,

— мати характеристики (селективність, точність, чутливість тощо), достатні для аналізу конкретних БАР або маркерів у конкретних об'єктах.

Традиційні аналітичні методи визначення БАР (титрування, гравіметрія тощо) після екстракції прийнятними розчинниками, які використовувалися ще у XIX ст. (наприклад для визначення суми алкалоїдів в опіумі), здебільшого не відповідають зазначеному вище вимогам.

Найбільш відповідними цим вимогам і придатними для стандартизації рослинних ЛЗ можна вважати високоселективні хроматографічні методи (головним чином ГРХ і ВЕРХ), використання яких широко передбачається в монографіях останніх редакцій провідних фармакопей світу і специфікаціях виробників для контролю якості ЛРС, рослинних препаратів та ЛЗ. ГРХ використовують для аналізу легких речовин, наприклад компонентів ефірних олій та похідних жирних олій, а різні варіанти ВЕРХ — для більшості класів БАР. Рідше з цією метою на сьогодні використовують інструментальну високоефективну тонкошарову хроматографію (ВЕТШХ) і капілярний електрофорез. Однією з переваг цих методів є можливість одночасно проводити ідентифікацію та кількісне визначення БАР або маркерів.

У деяких випадках висока розділювальна здатність сучасних ГРХ і ВЕРХ створює методологічні труднощі в інтерпретації одержаних результатів, особливо коли невідома окрема БАР, яка відповідає за терапевтичний ефект, або цей ефект обумовлений сумарною дією багатьох БАР різних класів.

З другого боку, порівняльне використання, навіть без розшифровки, одержаних цими методами хроматограм за принципом «відбитків пальців» дозволяє вирішувати більшість вищезазначених завдань.

Іншим, більш спрощеним підходом є поєднання простого методу тонкошарової хроматографії (ТШХ) для ідентифікації та групового кількісного методу, такого як спектрофотометрія, для визначення групи БАР. Типовим прикладом цього підходу є ідентифікація та визначення флаваноїдів у різних видах ЛРС.

Однак рішення про вибір того або іншого методу та підходу повинно прийматися лише після розгляду конкретного об'єкта аналізу, інформації про склад та вміст БАР або маркерів, вимог до готової лікарської форми, особливостей технологічних процесів, що застосовуються у виробництві, тощо.

### Вибір критеріїв для стандартизації рослинних ЛЗ

Як критерії для стандартизації рослинних ЛЗ використовують загальні вимоги для лікарських форм останніх редакцій провідних фармакопей (з по-казниками «Опис», «Ідентифікація», «Кількісне визначення», «Мікробіологічна чистота», а також фармако-технологічних тестів тощо) з деякими підходами, специфічними для рослинних препаратів [17]. Метою створення критеріїв для стандартизації є забезпечення оптимального рівня постійності складу і фармако-технологічних характеристик рослинного ЛЗ, який за умов виробництва у відповідності до вимог GMP міг би гарантувати відтворюваний і передбачуваний терапевтичний ефект.

Якщо до складу рослинного ЛЗ входить кілька складових рослинного походження, як критерій для ідентифікації повинно бути обране виявлення в готовому ЛЗ БАР, маркерів або їх груп, характерних для всіх складових компонентів. Інколи зробити це дуже складно або неможливо — наприклад, коли до ЛЗ входять рослинні компоненти з подібним складом [8] або дуже велика кількість компонентів [9]. Тоді у першому випадку проводять ідентифікацію БАР, маркера або їх груп, характерних для кількох складових, а у другому — характерних для складових, які входять до рослинного ЛЗ у більшій кількості або мають найбільшу активність.

Критерії меж вмісту в рослинних ЛЗ БАР або маркерів розраховують з урахуванням вмісту БАР або маркерів у вихідній ЛРС чи в рослинних препа-

ратах, їх внеску у склад готового ЛЗ і особливостей технології виробництва. Як вихідні використовують літературні дані та вимоги фармакопейних монографій з урахуванням однограницьких чи двограницьких інтервалів вмісту БАР у ЛРС або рослинних препаратах, можливих втрат під час виробництва і точності методів аналізу. Ці вимоги повинні бути реальними і відображати той рівень БАР або маркерів, який може характеризувати ефективність готових ЛЗ. Нереальними можна вважати як занадто жорсткі вимоги до вмісту БАР або маркерів, рівень яких не завжди прямо пропорційно відповідає терапевтичній ефективності, так і занадто низькі вимоги (наприклад, встановлений в АНД на бальзам рівень вмісту флавоноїдів «не менше 0,0003 %», який був менше рівня вимог до вмісту важких металів — «не більше 0,001 %»).

Як майже ідеальний приклад стандартизації рослинних препаратів, коли відома група БАР, єдино відповідальна за терапевтичний ефект, можна розглянути специфікації Британської фармакопеї [13] за ланцюгом ЛРС → рослинні препарати → готові ЛЗ касії.

У Британській фармакопеї [13] ЛРС представлена трьома монографіями: на плоди двох видів касії олександрійської (*Cassia senna L.*) та вузьколистої (*Cassia angustifolia Vahl*) та на листя касії одного виду або суміші листя обох цих видів. Для даних видів ЛРС встановлені однограниці межі вмісту гідроксіантраценових глікозидів у перерахунку на сенозид В (відповідно не менше 3,4, 2,4 та 2,5 %), який визначають методом спектрофотометрії. Ідентифікацію всіх трьох видів ЛРС проводять за візуальними та мікроскопічними ознаками, методом ТШХ та реакцією з розчином аміаку. У зазначеніх монографіях також встановлені вимоги щодо ряду числових показників (сторонні домішки, втрата маси при висушуванні, загальна зола та зола, нерозчинна в соляній кислоті).

Монографія Британської фармакопеї [13] на рослинний препарат (стандартизований сухий екстракт листя касії) містить уже двограницій припустимий інтервал вмісту гідроксіантраценових глікозидів у перерахунку на сенозид В (від 5,5 до 8,0 %), визначені спектрофотометричним методом, і передбачає ідентифікацію методом ТШХ та реакцією з аміаком.

Монографія на стандартизовані гранули касії, що містять порошок плодів касії олександрійської, передбачає вміст у препараті 0,467—0,633 в/в % сенозидів, перерахованих на сенозид В. Перша ідентифікація проводиться реакцією з аміаком, друга ідентифікація та визначення — методом ВЕРХ. Крім того, монографія включає загальні вимоги на гранули та до втрати маси при висушуванні. Таблетки касії, до складу яких входить порошок плодів касії, за [13] повинні містити 85—115 % від зазначененої кількості сенозидів, перерахованих на сенозид В. Передбачено проводити ідентифікацію мікроскопічним методом, а кількісне визначення — спектрофотометричним.

Таким чином, у специфікаціях [13] на ЛРС, рослинний препарат та готові ЛЗ касії, які побічно пов'язані між собою, використовують комбінацію селективного методу ТШХ для ідентифікації та групового спектрофотометричного методу для кількісного визначення вмісту БАР (крім гранул касії, де для цього використовують ВЕРХ). Завдяки науково доведеному зв'язку між вмістом сенозидів і терапевтичною активністю у специфікаціях на готові ЛЗ встановлено двограниці межі вмісту сенозидів, що дозволяє надійно їх стандартизувати навіть при використанні у виробництві вихідної ЛРС з різним вмістом цих БАР.

Для більшості готових рослинних ЛЗ, в яких невідомі індивідуальні сполучки або групи БАР, єдино відповідальні за терапевтичну активність, не вдається встановити двограниці межі вмісту БАР або маркерів. Звичайно при цьому, беручи до уваги однограниці вимоги до вмісту БАР або маркерів у ЛРС або

рослинних препаратах («не менше, ніж...»), розраховують подібні однограниці межі і для готових ЛЗ.

У деяких випадках для окремих компонентів, які містяться в готових ЛЗ в незначних кількостях, до специфікації вводяться вимоги тільки з ідентифікації, а вимоги щодо кількісного вмісту БАР або маркерів — лише для окремих компонентів. Так, для ідентифікації складових протиревматичного збору (50 г листя берези, 40 г листя кропиви, по 5 г листя м'яти перцевої та плодів фенхелю) використовували ТШХ (відповідно підтвердження наявності листя берези за гіперозидом та рутизидом, а кропиви — за скополетином та холестеролом) та ГРХ (ідентифікація м'яти за наявністю ментону та ментолу, фенхелю — за фенхоном та анетолом). Оскільки листя м'яти і плоди фенхелю входять до збору в незначних кількостях, вимог до кількісного вмісту їх БАР не встановлювали і кількісне визначення не проводили. При відсутності кількісних вимог до вмісту БАР або маркерів у ЛРС кропиви не вдалося також знайти критерії для її кількісної оцінки у зборі. Кількісне визначення флавоноїдів листя берези у протиревматичному зборі проводили спектрофотометричним методом. Критерій вмісту флавоноїдів у зборі розраховували, беручи до уваги мінімально припустиме значення вмісту флавоноїдів згідно з DAB 1996 [14] на листя берези (не менше 1,5 % у перерахунку на суху ЛРС):  $50,0 \cdot 0,015 = 0,00750$  або 0,75 %. З урахуванням вологи та подрібненості вимоги до вмісту флаваноїдів у зборі встановили «не менше 0,70 %».

У деяких випадках, коли у специфікаціях на ЛРС є різноспрямовані однограниці межі для різних речовин, межі «не більше, ніж...» встановити неможливо (наприклад, у монографіях [13, 15] на плоди солодкого фенхелю вимоги щодо вмісту ефірної олії «не менше 20 мл/кг», а для вмісту анетолу, фенхону й естраголу в цій ефірній олії — відповідно не менше 80,0 та не більше 7,5 і 10,0 %).

Наприклад, в ефірній олії, що була виділена із шлункового збору, який містив 48,2 % плодів фенхелю, були виявлені у значних кількостях анетол і фенхон. Критерій для мінімального вмісту анетолу у шлунковому зборі встановлювали з урахуванням вимог [13, 15] до плодів солодкого фенхелю та їх вмісту у зборі:  $48,2 \cdot 0,02 \cdot 0,80/99,7 = 0,007735$ . З урахуванням розрахованого вмісту (0,77 %) анетолу, вологи у препараті та більш швидкого випаровування ефірної олії з подрібненої рослинної сировини запропоновано встановити вимоги стосовно вмісту анетолу у шлунковому зборі, який має бути не менше 0,70 %.

У зв'язку з протилежними вимогами щодо вмісту ефірної олії у плодах фенхелю (не менше 2,0 %) і фенхону в ефірній олії (не більше 7,5 %) встановити максимальне значення вмісту фенхону у плодах фенхелю було неможливо. Тому ми запропонували ввести у специфікацію лише вимоги щодо ідентифікації фенхону у шлунковому зборі.

Приклади вибору й обґрунтування критеріїв для стандартизації різних лікарських форм (рослинних зборів, крапель, мазей, таблеток, свічок) за допомогою розробленої методології наведено в наших роботах [5–11].

#### **Експериментальна апробація (верифікація) розробленої специфікації, порівняння одержаних експериментальних даних з теоретично розрахованими**

На цьому етапі за допомогою розроблених та описаних в літературі методів аналізу досліджують зразки ЛРС або рослинних препаратів (ефірних та жирних олій, екстрактів тощо), які використовувалися виробником для виготовлення готових ЛЗ. Одержані результати порівнюють з вимогами фармако-пейних монографій, аналітичних специфікацій, літературними даними.

Далі за допомогою розроблених методів досліджують склад і вміст БАР або маркерів у готових ЛЗ, а також їх фармако-технологічні характеристики. Одер-

жані результати порівнюють з розрахованими значеннями й оцінюють різницю між цими значеннями. З урахуванням даної інформації та загальних вимог провідних фармакопей, а також однограницьких та двограницьких інтервалів вмісту БАР у ЛРС або рослинних препаратах та можливих втрат під час виробництва і точності методів аналізу при необхідності коректують вимоги розроблених специфікацій на готові ЛЗ.

У ході експериментальних досліджень проводять валідацію розроблених або адаптованих методів аналізу щодо їх придатності для ідентифікації та кількісного визначення БАР або маркерів у готових ЛЗ. При цьому також встановлюють вимоги до характеристик придатності хроматографічних систем методик, які були включені в аналітичну нормативну документацію.

## Висновок

Розроблено методологію обґрунтування критеріїв для оцінки якості лікарських засобів з рослинної сировини, яка передбачає розробку специфікації для цієї групи препаратів з урахуванням одно- та двограницьких інтервалів вмісту БАР у лікарській рослинній сировині, а також закономірностей їх переходу у рослинні препарати, можливих втрат під час виробництва і точності методів аналізу, що використовуються. Результати, одержані за допомогою сучасних аналітичних методів (насамперед хроматографічних), дозволяють одержати об'єктивну інформацію про склад БАР або маркерів і використати її для стандартизації та контролю якості готових лікарських засобів рослинного походження.

Розроблені методологічні підходи було використано при розробці АНД на ряд рослинних засобів. Ними рекомендується керуватися також при експертізі АНД на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію в Україні.

1. Георгієвський В.П., Подпружников Ю.В., Гризодуб О.І. та ін. // Фармац. журн. — 1995. — № 5. — С. 53—59.
2. Георгієвский В.П., Гризодуб О.И. // Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. В.П.Георгієвского, Ф.А.Конева. — Х., 1996. — С. 412—519.
3. Ковалев В.М., Журавльов М.С., Хованська Н.П. та ін. // Фармац. журн. — 1991. — № 4. — С. 11—15.
4. Лысоченко Л.М., Подпружников Ю.В., Антипова О.Е. и др. // Фармаком. — 1998. — № 5. — С. 23—28.
5. Сур С.В. // Фармац. журн. — 2000. — № 1. — С. 64—68.
6. Сур С.В., Грищенко О.М. // Ліки України. — 2002. — № 4. — С. 47—49.
7. Сур С.В., Макаренко О.Г., Герасимчук Т.В. та ін. // Фармац. журн. — 2001. — № 1. — С. 90—94.
8. Сур С.В., Дідух І.Р., Герасимчук Т.В. // Там же. — 2001. — № 2. — С. 61—70.
9. Сур С.В., Дідух І.Р., Танасов І.І. // Ліки України. — 2001. — № 6. — С. 33—37.
10. Сур С.В., Макаренко О.Г., Герасимчук Т.В. та ін. // 36. наук. праць співроб. КМАПО ім.П.Л.Шупика. — К., 2001. — Вип.10, Кн. 3. — С. 1059—1068.
11. Сур С.В., Макаренко О.Г., Герасимчук Т.В. та ін. // Ліки України. — 2002. — № 1. — С. 34—36; № 2. — С. 33—36.
12. Сур С.В., Макаренко О.Г., Герасимчук Т.В. // Фармац. журн. — 2002. — № 1. — С. 61—64.
13. British Pharmacopoeia, 2001. — on CD-ROM.
14. Deutsches Arzneibuch, 1996.
15. European Pharmacopoeia. — 4<sup>th</sup> e. — 2002 (on CD-ROM).
16. Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products./WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparation. Thirty-fourth Report. — Geneva, World Health Organization, 1996. — Annex 8 (WHO Technical Report Series, № 863).
17. Guidelines for the assessment of herbal medicines / WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparation. Thirty-fourth Report. — Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO Technical Report Series, № 863).
18. Mahady G.B., Fong H.H.S., Farnsworth N.R. Botanical Dietary Supplements: Quality, Safety and Efficacy. Lisse, Swets & Zetlingerr.
19. Phillips G. // International Pharmacy J. — 2001. — Vol.15, № 2. — P. 26—28.
20. Pui-Hay P. // Pharmacy World Congress 2001. 61st Int. Congress of FIP. Sept. 1—6, 2001. Singapore. — Abstracts. — P. 26.

21. Quality control methods for medicinal plant materials. — Geneva, World Health Organization, 1998. — 123 p.
22. Selected monographs for medicinal plants. Part I. — Geneva, World Health Organization, 1999. — 196 p.
23. Yung-Chi Cheng. // Pharmacy World Congress 2001. 61st Int. Congress of FIP. Sept. 1–6, 2001. Singapore. — Abstracts. — P. 26.

Надійшла до редакції 05.11.2002.

*C.B.Cyp*

## МЕТОДОЛОГІЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА РАСТИТЕЛЬНИХ ЛЕКАРСТВЕННИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ ПОМОЩІ СОВРЕМЕННИХ АНАЛІТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Разработана методология обоснования критериев для оценки качества лекарственных растительных средств, предусматривающая разработку спецификаций для этой группы препаратов с учетом одно- и двуграничных интервалов содержания биологически активных веществ или маркеров в лекарственном растительном сырье, растительных препаратах, а также возможных потерь во время производства и точности используемых методов анализа. Результаты, полученные с помощью современных аналитических методов (в первую очередь, хроматографических), позволяют получить объективную информацию о составе биологически активных веществ или маркеров и использовать ее для стандартизации и контроля качества готовых лекарственных средств растительного происхождения.

Разработанные методологические подходы использованы при подготовке АНД на ряд растительных лекарственных средств. Рекомендуется руководствоваться ими также при экспертизе АНД на лекарственные средства, которые подаются на государственную регистрацию в Украине.

*S.V.Sur*

## THE METHODOLOGY FOR QUALITY EVALUATION OF HERBAL MEDICINES ON THE BASE OF RESULTS OBTAINED BY MODERN ANALITICAL METHODS

### SUMMARY

The methodology to ground of criteria for quality evaluation of herbal drugs is developed. It provides the creation of specifications for such drugs taking into account one- and two-limit ranges of active substances or markers content in plant material and preparation, possible losses during production and also used analytical methods accuracy. The results obtained by modern analytical (first of all, chromatographic) methods allows to have an objective information about composition of active substances or markers and to use it for standardization and quality control of herbal drugs.

The developed methodological approaches were used for developing of specifications for various herbal drugs. It's recommended to use these approaches during expertise of application materials for medicines which are registered in Ukraine.

●  
УДК 615.453.3:616.33

*Н.В.ДОНЧЕНКО, В.І.ЧУЄШОВ, д-р фармац. наук,  
Д.В.РИБАЧУК, канд. фармац. наук*

*Національний фармацевтичний університет*

## РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЙ ГРАНУЛ НА ОСНОВІ ПРИРОДНОГО ЦЕОЛІТУ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ПЛАНТАЛІТ»

Останнім часом значну зацікавленість викликає використання цеолітів у медичній та фармацевтичній практиці. Ураховуючи унікальні властивості природних цеолітів та спектр їх застосування в медицині, розробка лікарських препаратів на їх основі є актуальною і розкриває широкі перспективи створення ліків на основі вітчизняних субстанцій. Виходячи з цього, ми поставили собі за мету розробити склад та обґрунтувати технологію одержання на основі цеоліту гранул з протиризковою активністю.

Для людини пероральне призначення ліків не пов'язано з бальовими відчуттями. Найбільш широко вживаними з цієї групи ліків є рідкі (сиропи, сусpenзії, розчини, краплі) і тверді (гранульовані порошки і таблетки) [4].

При аналізі переваг і недоліків зазначених лікарських форм було встановлено, що гранули вигідно відрізняються від інших, зокрема:

- гранульовані порошки практично не містять вологи, що різко гальмує в них перебіг фізико-хімічних та мікробіологічних процесів і дозволяє збільшити термін придатності;

- розчинення гранул у воді перед вживанням і швидке використання включає необхідність введення до їх складу великої кількості стабілізаторів, що спрощує розробку, економить матеріали і знижує навантаження наповнювачів на організм людини;

- можливість фасування гранул в одноразові пакети дає змогу у 2—3 рази зменшити затрати порівняно із склоторою, до того ж вони більш компактні, простіші у зберіганні і транспортуванні, не потребують захисту від самовільного використання дітьми;

- відпадає необхідність у комплектації одноразових упаковок дозуючими пристосуваннями, бо доза залежно від віку може регулюватися кількістю пакетів на прийом;

- можливість широкого варіювання наповнювачів у гранулах, не обмежених, на відміну від таблеток і твердих капсул, максимальною масою або розміром оболонки, дозволяє технологічно простіше підвищити в них фармакологічну активність та нешкідливість діючих речовин;

- завдяки тому, що упаковка за вимогами GMP повинна бути герметичною, зберігається мікробіологічна чистота препарату.

На підставі вищевикладеного, а також даних про медичне та фармацевтичне застосування цеолітів визнано, що їх оптимальною лікарською формою є гранули [3, 6]. До того ж ця лікарська форма є проміжною для приготування сусpenзій та розчинів і поєднує в собі переваги сухих концентратів та рідин.

Одне з головних завдань технології високоякісних лікарських засобів полягає у пошуку та виборі таких допоміжних речовин, які поряд з наданням лікам необхідних технологічних властивостей були б широко розповсюджені та відносно дешеві. Виходячи з цього, а також ураховуючи фізико-хімічні та фармакологічні властивості речовин, нами обрано як допоміжні речовини воду очищену, 1, 2, 5 та 10 % крохмальний клейстер, цукровий сироп та розчин карбоксиметилцелюлози, які широко використовуються при виготовленні твердих лікарських форм. Використовуючи вищезазначені речовини як зв'язуючі агенти, ми виготовили ряд зразків гранул плантаглюциду, критеріями оцінки яких були зовнішній вигляд,стирання та розпадання. Одержані результати наведено в табл. 1.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що гранули зразків 1, 3 та 4 характеризуються недостатньою міцністю, а гранули зразків 6 та 7 мають високу міцність, але погано розпадаються. Гранули зразків 2 та 5 відповідають вимогам ДФ XI вид.

Аналогічні дослідження було проведено з гранулами цеоліту природного марки А, виготовленими з різними зв'язуючими речовинами. Критеріями оцінки одержаних гранул були зовнішній вигляд, стирання та розпадання. Одержані дані наведено в табл. 2.

У результаті проведених досліджень встановлено, що вплив зв'язуючих речовин на гранули природного цеоліту фактично не відрізняється від їх впливу на гранули плантаглюциду. Так, гранули зразка 1 характеризуються недостатньою міцністю, а гранули зразків 6 та 7 при високій міцності мають погане розпадання. Лише гранули зразка 3 міцніші, ніж гранули плантаглюциду. Вимогам ДФ XI відповідають тільки гранули зразків 2, 4 та 5.

Таким чином, для подальшого вивчення як допоміжні речовини було обрано такі зв'язуючі агенти, як цукровий сироп та 5 % крохмальний клейстер. Використовуючи ці речовини, ми виготовили ряд гранул з різним вмістом плантаглюциду та природного цеоліту. Критеріями оцінки одержаних гранул були, як і в попередніх випадках, зовнішній вигляд,стирання та розпадання. Одержані результати наведено в табл. 3.

Результати дослідів показали, що гранули зразка 6, виготовлені з цукровим сиропом, характеризуються недостатньою міцністю, а інші гранули відповідають вимогам ДФ XI. Таким чином, для подальшого дослідження було обрано зразки 1, 2, 3, 4 та 5, виготовлені із застосуванням як зв'язуючої речовини цукрового сиропу.

Таблиця 1

*Технологічні характеристики зразків гранул плантаглюциду з різними зв'язуючими речовинами*

Зразок	Склад	Зовнішній вигляд	Стирання, %	Розпадання, хв
1	Плантаглюцид з водою очищеною	Гранули круглі, сіро-зеленого кольору, при натискуванні розсипаються	52 ± 2	до 1
2	Плантаглюцид з цукровим сиропом	Гранули круглі, сіро-зеленого кольору, при натискуванні не розсипаються	98,5 ± 1	до 5
3	Плантаглюцид з 1 % крохмальним клейстером	Теж	90 ± 1	до 3
4	Плантаглюцид з 2 % крохмальним клейстером	»	96 ± 1	до 5
5	Плантаглюцид з 5 % крохмальним клейстером	»	99 ± 1	до 15
6	Плантаглюцид з 10 % крохмальним клейстером	»	99 ± 1	більше 15
7	Плантаглюцид з 1 % розчином карбоксиметилцелюлози	»	99 ± 1	більше 15

Таблиця 2

*Технологічні характеристики зразків гранул цеоліту з різними зв'язуючими речовинами*

Зразок	Склад	Зовнішній вигляд	Стирання, %	Розпадання, хв
1	Цеоліт природний з водою очищеною	Гранули круглі, сіро-зеленого кольору, при натискуванні розсипаються	88 ± 2,	до 5
2	Цеоліт природний з цукровим сиропом	Гранули круглі, сіро-зеленого кольору, при натискуванні не розсипаються	98 ± 1	до 10
3	Цеоліт природний з 1 % крохмальним клейстером	Теж	95 ± 1	до 5
4	Цеоліт природний з 2 % крохмальним клейстером	»	98 ± 1	до 10
5	Цеоліт природний з 5 % крохмальним клейстером	»	99 ± 1	до 15
6	Цеоліт природний з 10 % крохмальним клейстером	»	99 ± 1	більше 15
7	Цеоліт природний з 1 % розчином карбоксиметилцелюлози	»	99 ± 1	більше 15

Таблиця 3

Склад гранул на основі цеоліту з різними зволожуючими речовинами та їх технологічні характеристики

Зразок	Склад		Зовнішній вигляд	Стирання, %	Розпадання, хв
	природний цеоліт, %	плантаглюцид, %			
<i>Цукровий сироп</i>					
1	50	50	Гранули круглі, сіро-зеленого кольору, при натискуванні не розсипаються	98 1	до 10
2	60	40	Те ж	98,5 1	до 10
3	70	30	»	98 1	до 10
4	80	20	»	98 1	до 10
5	90	10	»	98 1	до 10
6	95	5	Гранули круглі, сіро-зеленого кольору, при натискуванні розсипаються	96 1	до 5
<i>Крохмальний клейстер 5 %</i>					
1	50	50	Гранули круглі, сіро-зеленого кольору, при натискуванні не розсипаються	95 1	до 5
2	60	40	Те ж	98 1	до 10
3	70	30	»	98,5 1	до 15
4	80	20	»	99 1	до 15
5	90	10	»	99 1	більше 15
6	95	5	Гранули круглі, сіро-зеленого кольору, при натискуванні розсипаються	99 1	більше 15

Дослідження гранул, виготовлених з крохмальним клейстером, показали, що гранули зразка 1 мають недостатню міцність, гранули зразків 5 та 6 характеризуються поганим розпаданням, решта відповідає вимогам ДФ XI. Таким чином, для подальшого дослідження було обрано зразки 2, 3 та 4, виготовлені з застосуванням як зв'язуючої речовини 5 % крохмального клейстера.

Для вивчення противиразкової активності розроблених гранул було використано модель пошкодження слизової оболонки шлунка (СОШ) сумішшю спирту з преднізолоном [1, 2, 5]. Ця модель була обрана у зв'язку з її високим відтворенням, недовгочасністю плинності, відповідністю механізму розвитку патології одного з патогенетичних механізмів розвитку виразки у людини.

Досліди проводили на білих щурах масою 200–220 г. Протягом 12 год тварин витримували без їжі з вільним доступом до води. Виразкові ураження шлунка викликали одноразовим внутрішньошлунковим введенням преднізолону (20 мг/кг), попередньо розчиненого у 80 % етиловому спирті, з розрахунком 0,8 мл на 100 г маси тіла. Поєднання преднізолону зі спиртом патогенетично обумовлено, тому що кортикостероїди, інгібуючи біосинтез простагландинів, які є ульцеропротекторами, посилюють вплив агресивних факторів на слизову оболонку шлунка. На цьому фоні ульцерогенні властивості алкоголю найвиразніші.

Як препарати порівняння використовували цеоліт природний марки А та плантаглюцид. Гранули в дозах 100, 200 та 500 мг/кг та препарати порівняння вводили за одну годину до моделювання виразкового ураження шлунка. Через

24 год усіх тварин декапітували і розраховували площу виразок у балах (S), процент тварин з виразками (TB) та виразковий індекс (BI).

Градацію виразкової поверхні у балах проводили залежно від сумарної площині виразкових дефектів таким чином: площину 1–2  $\text{мм}^2$  оцінювали в 1 бал, 3–5  $\text{мм}^2$  — у 5 балів, 6–10  $\text{мм}^2$  — у 10 балів, вище 10  $\text{мм}^2$  — у 15 балів. У разі загибелі тварин від перфорації шлунка площину виразок приймали за 15 балів.

Виразковий індекс (BI) розраховували за формулою

$$BI = \frac{S_B \cdot T_B}{100},$$

де  $S_B$  — площа виразок у всіх тварин;

$T_B$  — кількість тварин з виразками.

Одержані дані наведено в табл. 4.

Таблиця 4

*Визначення противиразкової активності розроблених гранул під умовною назвою «Планталіт»*

Умови досліду	Кількість тварин з виразками	Виразковий індекс
Контроль	100	$33,03 \pm 0,03$
Цеоліт	53	$6,27 \pm 0,02$
Плантаглюцид	68	$6,81 \pm 0,03$
<i>Гранули з цукровим сиропом</i>		
Склад № 1	62	$6,80 \pm 0,03$
Склад № 2	57	$4,88 \pm 0,01$
Склад № 3	52	$3,12 \pm 0,02$
Склад № 4	49	$2,63 \pm 0,02$
Склад № 5	50	$2,94 \pm 0,02$
<i>Гранули з 5% крохмальним клейстером</i>		
Склад № 2	56	$4,67 \pm 0,01$
Склад № 3	53	$3,16 \pm 0,01$
Склад № 4	50	$2,84 \pm 0,02$

Таким чином, на підставі одержаних даних можна зробити висновок, що розроблені гранули, незважаючи на зволожуючу речовину, мають приблизно однакову специфічну активність у відповідних концентраціях діючих речовин. Але найбільша противиразкова активність спостерігалась у гранул складу № 4, виготовлених з цукровим сиропом, як допоміжною речовиною, які сприяють зниженню виразкового індексу в 12,6 разу порівняно з контрольним значенням. Противиразкова активність цих гранул перевищує в 2,4 разу активність самого цеоліту і в 2,6 разу — активність плантаглюциду при лікуванні виразок кожною з цих речовин зокрема, що свідчить про раціональність їх поєдання для лікування виразкових пошкоджень шлунково-кишкового тракту.

## Висновок

На підставі проведених досліджень для лікування виразкової хвороби шлунково-кишкового тракту запропоновано лікарський препарат у вигляді гранул під умовною назвою «Планталіт», до складу якого (на 100 г препарату) входить: природного цеоліту — 80,0 г, плантаглюциду — 20,0 г. Як зволожувач рекомендується використовувати цукровий сироп.

- Григорьев П.Я. Диагностика и лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. — М.: Медицина, 1986. — 224 с.
- Зупанец И.А., Черных В.Ф., Черных В.П. и др. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки. Гастрит, язва, рак. — Х.: Магистр Валентина, 1995. — 304 с.
- Овечаренко Ф.Д. Нове життя силікатів. — К.: Т-во «Знання» УРСР, 1983. — 48 с.

4. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. — М.: Медицина, 1974. — 336 с.
5. Хохоля В.П., Саенко В.Ф., Доценко А.П. и др. Клиника и лечение острых язв пищеварительного канала. — К.: Здоров'я, 1989. — 166 с.
6. Челищев Н.Ф., Володин В.Ф., Крюков В.П. Ионообменные свойства природных высококремнистых цеолитов. — М.: Наука, 1988. — 127 с.

Надійшла до редакції 05.07.2002.

*Н.В.Донченко, В.И.Чуешов, Д.В.Рыбачук*

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГРАНУЛ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНОГО ЦЕОЛИТА ПОД УСЛОВНЫМ НАЗВАНИЕМ «ПЛАНТАЛИТ»

Разработан состав и технология нового комбинированного препарата противоязвенного действия под условным названием «Планталит». Препарат представлен в виде гранул с планктаглюцидом на основе Закарпатского природного компонента — цеолита. Приведены данные по определению противоязвенной активности разработанного лекарственного средства.

*N.V.Donchenko, V.I.Chujeschov, D.V.Rybachuk*

## TECHNOLOGY AND COMPOSITION DEVELOPMENT OF ANTI-ULCER DRUG IN GRANULES ON THE BASIS OF NATURAL ZEOLITE

### SUMMARY

The scientific based composition and technology of the drug with anti-ulcer action have been developed in this article. A new combined drug in the form of granules on the Carpathian natural zeolyte has been presented. The data for determination of anti-ulcer activity of the developed drug have been given.

УДК 615.417.2

*Л.Г.НАУМЕНOK, мол. наук. співроб.*

*Державний науковий центр лікарських засобів*

## ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ВИСОКОЕФЕКТИВНОГО ІН'ЄКЦІЙНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕПІЛЕПСІЇ

Епілепсія є хронічним захворюванням головного мозку. Відповідно до закордонної статистики на цю тяжку недугу хворіє від 0,8 до 1 % населення світу. Діагностика і лікування епілепсії — епілептичних судомних нападів — лишається однією з найважливіших проблем неврології.

Лікарським засобом, що має широкий спектр дії і призначається при всіх видах епілепсії, є ін'єкційний препарат на основі 5,5-дифенілгідантоїну. 5 % розчин для ін'єкцій, наведений у закордонних фармакопеях, отримують на основі натрієвої солі 5,5-дифенілгідантоїну у воді для ін'єкцій з додаванням спирту етилового і пропіленгліколю [4].

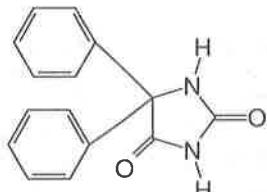
В Україні та у країнах СНД відсутнє виробництво розчинної у воді натрієвої солі 5,5-дифенілгідантоїну, що утруднює створення лікарської форми для лікування епілепсії [5].

Метою нашої роботи стало створення стабільної лікарської форми для лікування епілепсії з використанням субстанції 5,5-дифенілгідантоїну, натрію гідроксиду, різних стабілізаторів і технологічних прийомів.

### Об'єкти та методи дослідження

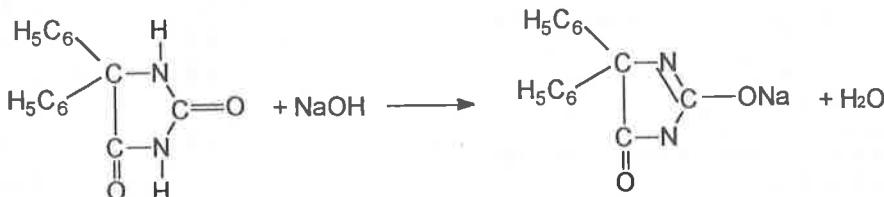
Оскільки 5,5-дифенілгідантоїн не розчиняється у воді, 5 % розчин натрієвої солі 5,5-дифенілгідантоїну отримували в результаті хімічної реакції субстанції з розрахованою кількістю натрію гідроксиду

© Л.Г.Науменок, 2002



5,5-дифенілгідантоїн

Натрієву сіль 5,5-дифенілгідантоїну одержували за схемою



Дослідження стабільності 5 % розчину 5,5-дифенілгідантоїну проводили залежно від концентрації натрію гідроксиду у визначеній системі розчинників, підбиралися умови одержання розчинної солі 5,5-дифенілгідантоїну, вивчалися стабілізатори (сорбіт і трилон Б) та різні методи стерилізації 5 % розчину 5,5-дифенілгідантоїну.

### Результати та їх обговорення

За розчинник було взято систему вода—пропіленгліколь—спирт етиловий, 35:55:10 [4]. Критерієм оцінки якості розчину були такі показники: прозорість, pH та кількісний вміст 5,5-дифенілгідантоїну [1, 3].

Результати визначення оптимальних концентрацій натрію гідроксиду для одержання розчинної солі 5,5-дифенілгідантоїну в обраній системі розчинників подано в табл. 1.

Наведені в табл. 1 дані свідчать, що оптимальна концентрація натрію гідроксиду для одержання натрієвої солі 5,5-дифенілгідантоїну становить від 0,79 до 0,83 %. Додавання натрію гідроксиду в менших концентраціях приводить до одержання непрозорих розчинів, а при збільшенні концентрації натрію гідроксиду одержують розчини з pH вище 12,0, що викликає у хворих болісні відчуття при внутрішньом'язовому введенні препарату.

Встановлені оптимальні умови проведення реакції солеутворення для одержання 5 % розчину 5,5-дифенілгідантоїну в обраній системі розчинників наведено в табл. 2.

З наведених у табл. 2 даних видно, що оптимальними для одержання препарату відповідної якості є температура 60—70 °C і час розчинення 5—10 хв.

Паралельно проводилися дослідження щодо вибору допоміжних речовин — сорбіту і трилону Б та їх концентрацій, що гарантують стабільність ін'єкційного препарату. Введення до складу препарату сорбіту дозволило не тільки одер-

Таблиця 1

*Результати визначення оптимальних концентрацій натрію гідроксиду для одержання розчинної солі 5,5-дифенілгідантоїну в обраній системі розчинників*

Кількість натрію гідроксиду в розчинні, %	Прозорість	pH розчину	Кількісний вміст 5,5-дифенілгідантоїну, %
0,75	-	10,20	4,30
0,76	-	10,32	4,44
0,77	-	10,50	4,50
0,78	+	11,00	4,78
0,79	+	11,70	4,90
0,80	+	11,80	5,00
0,81	+	11,90	5,10
0,83	+	12,00	5,15
0,84	+	12,30	5,20
0,85	+	12,70	5,15
0,86	+	13,00	5,19

Примітка. - — Наявність осаду в розчинні; + — прозорий розчин.

Таблиця 2

*Результати визначення оптимальних умов проведення реакції одержання розчинної солі 5,5-дифенілгідантоїну в обраній системі розчинників*

Температура розчину, °C	Час розчинення, хв	Прозорість розчину	Кольоровість розчину
45,0	20—25	-	Відповідає еталону
50,0	15—20	-	Те ж
60,0	5—15	+	»
70,0	5—10	+	Інтенсивніше еталона
80,0	5—7	+	Те ж
90,0	5	+	»

Примітка. - — Наявність осаду в розчині;  
+ — прозорий розчин.

жати стабільний розчин, але і дало можливість знизити значення pH розчину від 12,7 (імпортний аналог) до 10,5—11,2 [8]. Результати дослідів наведено в табл. 3. Для запобігання каталітичній дії важких металів і зв'язування їх у розчині використовували комплексон — динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, механізм стабілізаючої дії якого пов'язаний з переведенням солей важких металів у недисоційований стан, не активний стосовно води [6]. Одержані результати наведено в табл. 4.

Таблиця 4

*Результати використання різних концентрацій трилону Б для стабілізації 5 % розчину 5,5-дифенілгідантоїну в обраній системі розчинників*

Кількість трилону Б, %	Прозорість	Забарвлення	pH	Кількісний вміст 5,5-дифенілгідантоїну, %
0,003	+	Не відповідає еталону	10,65	4,95
0,004	+	Те ж	10,70	4,90
0,005	+	Відповідає еталону	10,70	4,97
0,010	+	Те ж	11,00	5,00
0,015	+	»	11,05	4,98
0,017	+	»	11,05	5,03
0,018	+	»	11,10	5,00

Примітка. + — Прозорий розчин.

Далі ми досліджували вплив різних методів стерилізації на стабільність 5 % розчину 5,5-дифенілгідантоїну для ін'єкцій. Щоб вибрати спосіб стерилізації, який би гарантував стерильність препарату і не викликав деструкції компонентів та зміни фізико-хімічних властивостей розчину [1,3], було виготовлено три серії препарату з використанням різних умов стерилізації: 1) при 120 °C, 8 хв; 2) при 100 °C, 30 хв; 3) стерилізуєча фільтрація в асептических умовах [2, 7]. Одержані результати наведено в табл. 5.

Таблиця 5

*Результати визначення оптимальних способів стерилізації 5 % розчину 5,5-дифенілгідантоїну*

Показник якості	Умови стерилізації		
	120 °C, 8 хв	100 °C, 30 хв	стерилізація, фільтрація
pH	11,0	10,9	10,8
Кількісний вміст 5,5-дифенілгідантоїну, %	4,5	4,7	5,0
Прозорість	+	+	+
Забарвлення	Не відповідає еталону	Не відповідає еталону	Відповідає еталону

Таблиця 3

*Результати використання різних концентрацій сорбіту для зниження pH 5 % розчину 5,5-дифенілгідантоїну в обраній системі розчинників*

Кількість сорбіту, %	pH розчину	Кількісний вміст 5,5-дифенілгідантоїну, %
0	12,7	4,75
1	12,5	4,80
2	12,2	4,82
3	12,0	4,90
4	11,9	4,95
5	11,0	5,0
6	10,9	4,99
7	10,2	5,10
8	10,0	4,95

З даних, наведених у табл. 5, видно, що при використанні термічних спо-  
собів стерилізації помітно погіршувалась якість розчину за показниками забарв-  
лення та кількісного вмісту. 5 % розчин натрієвої солі 5,5-дифенілгідантоїну  
відповідної якості вдалось одержати, використовуючи метод фільтрації та ам-  
пулювання в асептичних умовах.

## Висновки

1. Встановлено оптимальну концентрацію натрію гідроксиду для одержання розчинної солі 5,5-дифенілгідантоїну і розчину для ін'екцій на його основі.
2. Вивчено можливість одержання стабільного 5 % розчину 5,5-дифе-  
нілгідантоїну з використанням стабілізаторів сорбіту і трилону Б у визначених концентраціях.
3. Встановлено, що для забезпечення стабільності 5 % розчину 5,5-дифе-  
нілгідантоїну як спосіб стерилізації необхідно використовувати стерилізуючу фільтрацію в асептичних умовах.

1. Государственная фармакопея СССР. — XI изд. — М.: Медицина, 1990. — Вып. 1. — С. 113, 124, 175.
2. Государственная фармакопея СССР. — XI изд. — М.: Медицина, 1990. — Вып. 2. — С. 140.
3. Инструкция «Контроль лекарственных средств для парентерального применения на механические включения РД 42У-001-93». — К.: М-во здравоохранения Украины, 1993. — С. 11—17.
4. Лопатин П.В., Сафонов В.П., Литвинова Т.П. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1972. — № 11. — С. 36—47.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2 т. — 13-е изд., нов. — Х.: Торсинг, 1998. — Т.1. — 560 с.
6. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. В.П.Георгиевского и Ф.А.Ко-  
нева. — Х.: ООО Рирег, 1996. — 606 с.
7. Технология лекарственных форм / Под ред. Л.А.Ивановой. — М.: Медицина, 1991. — 245 с.
8. USP 23/NF 18. The United States and National Formulary. — The United States Pharmacopeia Convention, Inc., 1994. — Р. 1220.

Надійшла до редакції 29.03.2002.

*L.G.Naumenok*

## ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЕПИЛЕПСИИ

Рассматриваются основные вопросы получения стабильной лекарственной формы для инъекций на основе нерастворимой в воде субстанции 5,5-дифенилгидантоина. Приведены результаты исследований по выбору вспомогательных веществ и технологических приемов для получения противосудорожного средства — стабильной инъекционной лекарственной формы на основе натриевой соли 5,5-дифенилгидантоина.

*L.G.Naumenok*

## THE INVESTIGATION OF STABILITY OF HIGHLY-EFFECTIVE INJECTION PREPARATION FOR TREATMENT OF EPILEPSY

### SUMMARY

This report is devoted to the basic questions of receiving the stable drug of Diphenat for injections on the basis of a water-insoluble substance 5,5-diphenyl-hydantoin.

The results of researches at a choice of aids and technological methods for receiving injection form of Diphenat — anticonvulsant drug are given.

*I. С. ФЛЮНТ, канд. мед. наук, Б. В. ГРІНЧЕНКО, здобувач,  
I. Л. ПОПОВИЧ, канд. мед. наук*

*Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця, санаторій «Весна»  
ЗАТ «Трускавецькурорт» та «Дніпро» ЗАТ СГК «Дніпро-Бескид»; Трускавець*

## **ІМУНОМОДУЛЮЮЧІ ЕФЕКТИ ФІТОАДАПТОГЕНІВ «БАЛЬЗАМ КРИМСЬКИЙ» ТА «НАСТОЙКА ЖЕНЬШЕНЮ» НА ФОНІ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА КУРОРТІ «ТРУСКАВЕЦЬ»**

Встановлено, що для осіб, які зазнали впливу чинників Чорнобильської катастрофи, характерна імунодисфункція [20, 25]. Препаратами вибору за даних умов вважаються адаптогени [2, 15]. У попередніх повідомленнях [1–3, 5–7, 10, 11, 17, 18, 21, 22] нами викладено результати порівняльних досліджень імуно-модуллюючих ефектів апробованих фітоадаптогенів «Настойка женъшеню» і «Бальзам Біттнера» та нової вітчизняної фітокомпозиції «Бальзам Кримський» в умовах бальнеотерапії на курорті Трускавець. Дані робота є продовженням розпочатих імунологічних досліджень.

### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження здійснено у формі клініко-фізіологічного експерименту, проведеного в дитячому санаторії «Джерело» МОЗ України, за участю 37 дітей обох статей віком від 10 до 13 років, які прибували на планову реабілітацію з тененів, забруднених радіонуклідами.

Для отримання референтних показників обстежено 30 здорових школярів такого ж віку — мешканців Трускавця.

Імунний статус оцінювали за тестами I і II рівнів згідно з меморандумом ВООЗ (1980 р.), користуючись уніфікованими методиками [16, 19]. Про стан Т-клітинної ланки імунітету висновок робили за вмістом у крові популяції Е-РУЛ (визначених у тесті спонтанного розеткоутворення з еритроцитами барана за Jondal et al.), їх теофілінрезистентної  $E_{\text{тФР}}\text{-РУЛ}$  і теофілінчутливої  $E_{\text{тФЧ}}\text{-РУЛ}$  субпопуляції (за Limafibul et al.), CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-клітин (методом непрямої імунофлуоресцентної реакції зв'язування моноклональних антитіл фірми IKX «Сорбент», Московська область). Як функціональний тест проводили реакцію бластної трансформації з фітогемаглютиніном (РБТЛ з ФГА за Н. А. Самойловою). Стан В-клітинної ланки імунітету оцінювали за вмістом у крові популяції ЕАС-РУЛ (визначених у тесті комплементарного розеткоутворення за Bianco), CD19<sup>+</sup>-клітин, у сироватці — імуноглобулінів класів G, A, M (визначених методом одномірної радіальної імунодифузії в агаровому гелі за Mancini et al.). Кількість 0-лімфоцитів обчислювали за залишковим принципом (Thompson et al.). Про природну кілерну активність судили за вмістом CD16<sup>+</sup>-клітин.

За результатами первинного обстеження сформовано три приблизно рівноцінні за статево-віковим складом та функціональним станом групи хворих: контрольну, члени якої отримували стандартний бальнеотерапевтичний комплекс (СБТК): пиття води «Нафтуся», аплікації озокериту, мінеральні купелі, ЛФК, та дві дослідні: з додатковим призначенням настойки женъшеню (1:10 на 70 % етиловому спирті) виробництва «Лубніхімфарм», по 1 мл якої розчиняли у воді «Нафтуся» перед вживанням, або бальзаму «Кримський» виробництва радгоспу-заводу «Нижнегірський», по 5 мл, розчинених у воді «Нафтуся». В контрольній групі до вживаного об'єму біоактивної води додавали 5 мл суміші, що містила, за аналогією з бальзамом, 43 % етилового спирту і 22 %

цукру. Повторне тестування проводили через 12 днів.

Цифровий матеріал піддано статистичній обробці на комп'ютері за програмою MS Excel.

## Результати та їх обговорення

При аналізі отриманих результатів ефект того або іншого лікувального комплексу оцінювали за так званим коефіцієнтом зміни норми Новикова [20, 25]. Для вичленення з ефекту бальнеофтотерапевтичного комплексу дії фітоадаптогену *per se* використали класичну формулу Webb

$$E_{ph} = (E_{\Sigma} - E_c)/(1+E_c),$$

де  $E_{ph}$  — ефект фармакону;

$E_{\Sigma}$  — ефект сумісного застосування СБТК і фармакону;

$E_c$  — ефект СБТК (контроль).

Для інтегральної оцінки вираховували середнє геометричне індексів зміни окремих параметрів [25].

Встановлено, що ні абсолютний, ні відносний загальний вміст лімфоцитів в усіх групах не відрізнявся від норми і, закономірно, не змінювався у процесі бальнеотерапії. Натомість серед окремих популяцій лімфоцитів констатовано суттєві відхилення. Це, передусім, зниження вмісту Т-клітин за рахунок, головним чином, теофілінрезистентної субпопуляції та гелперів при нормальному або на верхній межі норми рівні теофілінчутливої субпопуляції та супресорів в поєднанні з більш як дворазовим підвищеннем вмісту 0-лімфоцитів, тобто функціонально неповноцінних, що узгоджується із зниженням їх функціональної здатності (табл.). Інтегральний індекс стану Т-ланки імунітету коливається в межах 0,774—0,820 (при нормі 1). Вміст NK-клітин виявився майже вдвічі зниженим. Пригнічення В-ланки виражене меншою мірою (інтегральний

### Вплив бальнеотерапевтичних комплексів на T-, NK- та В-ланки імунітету

Показник	Норма	Контрольна група (19 чол.)			Дослідна група (n), якій додатково призначали					
					настойку женьшеню (7 чол.)			бальзам (10 чол.)		
		П	К	Е	П	К	Е	П	К	Е
<i>T- та NK-ланки імунітету</i>										
E-РУЛ, %	61,4±2,7	52,2±2,5*	59,0±1,9	1,131**	55,6±1,8	65,0±2,6	1,168**	52,3±2,9	59,5±2,8	1,137**
CD3, %	72,5±5,2	58,5±4,3*	69,4±3,8	1,186**	62,2±3,1*	80,6±5,6	1,296**	57,9±5,1*	70,3±5,3	1,214**
E <sub>төф</sub> -РУЛ, %	42,0±2,8	33,9±2,0*	40,2±1,8	1,186**	29,9±1,9*	46,7±3,5	1,562**	30,8±2,6*	40,7±3,3	1,322**
CD4, %	45,6±1,5	38,3±0,9*	41,0±0,5*	1,070	36,7±1,1*	42,5±0,5	1,158**	36,8±1,4*	40,7±1,1*	1,106**
E <sub>төф</sub> -РУЛ, %	19,3±1,7	18,2±1,0	18,8±0,7	1,033	25,7±2,7	18,3±2,0	0,712**	21,4±1,2	18,8±1,9	0,878**
CD8, %	22,9±2,0	20,3±1,5	21,9±1,1	1,079	28,8±3,5	22,5±2,4	0,781	23,6±1,7	21,9±2,4	0,928
РБТЛ, %	59,4±3,3	52,1±2,1	58,4±1,7	1,121**	55,2±1,7	64,2±2,6	1,163**	52,7±2,7	57,0±2,7	1,082**
0-Лімфоцити, %	10,8±1,2	25,7±3,4*	16,8±2,4*	0,657**	20,7±3,2*	7,8±3,3	0,377**	24,4±4,3*	14,9±4,0	0,611**
CD16, %	11,1±1,7	5,6±0,7*	8,3±0,9	1,482**	6,6±2,1*	9,7±2,1	1,471**	6,4±1,6*	9,4±1,3	1,469**
<i>В-ланка імунітету</i>										
EAC-РУЛ, %	27,8±1,9	22,1±1,2*	24,2±0,6	1,095	23,7±1,1	27,2±1,3	1,147**	23,3±1,2*	25,6±1,2	1,099**
CD19, %	11,1±0,4	9,6±0,5	10,8±0,1	1,125**	10,7±0,2	10,8±0,2	1,009	10,1±0,4	10,8±0,2	1,069
Ig G, г/л	11,8±1,2	13,7±1,7	10,6±1,4	0,778**	8,0±1,6	11,1±2,2	1,388**	6,6±1,5*	10,5±1,6	1,584**
Ig A, г/л	1,90±0,22	1,04±0,09*	1,16±0,16*	1,110	0,71±0,04*	0,83±0,13*	1,161	1,22±0,12*	1,42±0,15	1,164
Ig M, г/л	1,15±0,10	1,48±0,16	1,13±0,10	0,762**	0,86±0,09*	0,89±0,19	1,042	0,86±0,10*	0,95±0,13	1,105
ЦІК, од.	44±0,5	65±7*	50±4	0,765**	49±2	52±2	1,049	43±3	42±2	0,988

\*Показники, які вірогідно відрізняються від нормальних.

\*\*Вірогідні ефекти.

Умовні позначення: П — початок лікування, К — кінець лікування, Е — ефект.

індекс 0,747—0,969), що зумовлено різноскерованими відхиленнями рівня імуноглобулінів (табл.), тобто тут правильніше говорити про імунодисфункцію. Це узгоджується з даними літератури і наших попередніх досліджень [2, 20, 25].

СБТК, не впливаючи на загальний вміст лімфоцитів, сприяв позитивним зрушеним вмісту його популяцій, а саме деякому підвищенню вмісту гелперів за рахунок, імовірно, експресії рецепторів на 0-лімфоцитах, оскільки вміст останніх суттєво знижувався. Це поєднувалося з відновленням функціональної здатності Т-лімфоцитів. Інтегральний модулюючий ефект на Т-ланку виражався індексом 1,128. Доповнення СБТК настойкою женьшеною, як і слід було чекати [15], дало змогу досягти значно відчутнішого імуномодулюючого ефекту, який виражався індексом 1,405, індекс ефекту самого фітоадаптогену становив 1,246. При цьому зі збільшенням вмісту гелперів вміст супресорів знижувався. Разом з тим, настойка женьшеною відвертала слабкий пригнічуючий вплив СБТК на В-ланку (індекс 0,925), реверсуючи його в легку стимуляцію (індекс 1,128), індекс ефекту препарату рег se становив 1,216.

Доповнення СБТК бальзамом «Кримський» у цілому не вплинуло на його дію стосовно Т-ланки (індекс 1,203), інтегральний індекс ефекту бальзаму — 1,066, хоча при цьому слід відмітити зниження вмісту супресорів, як і у групі з настойкою женьшеною. Натомість бальзам відчутніше відвертав несприятливі зміни В-ланки (інтегральний індекс 1,152), індекс ефекту рег se — 1,246.

У результаті стандартної бальнеотерапії рівень натуральних кілерів досягав нижньої межі норми. При цьому жоден із фітоадаптогенів не впливав на вміст NK-лімфоцитів (індекс ефектів рег se відповідно 0,992 і 0,991).

## Висновок

Класичний фітоадаптоген «Настойка женьшеною», застосований сумісно із бальнеотерапевтичним комплексом курорту «Трускавець», посилює стимулювальний ефект останнього на Т-ланку імунітету, реверсує його слабку пригнічувальну дію на В-ланку у стимулювальну, не впливаючи на ступінь стимуляції NK-ланки. Вітчизняний фітоадаптоген «Бальзам Кримський» не чинить додаткового впливу на Т- і NK-ланки, натомість більшою мірою, ніж настойка женьшеною, стимулює В-ланку імунітету.

1. Алексеев О.І., Грінченко Б.В., Радисюк М.І. та ін. // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. — 1997. — № 2. — С. 53—55.
2. Алексеев О.І., Попович І.Л., Панасюк Є.М. та ін. Адаптогени і радіація. — К.: Наук. думка, 1996. — 126 с.
3. Бульба В.Г., Грінченко Б.В., Левицький А.Б. та ін. // Мед. гідрологія та реабілітація. — 1999. — Т. 2, № 1. — С. 36—40.
4. Величко Л.М., Грінченко Б.В., Чебаненко Л.О. та ін. // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. — 1998. — Т. 1, № 1. — С. 67—75.
5. Грінченко Б.В. // Матеріали VII Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Ужгород, 16—20 серпня 1998 р.). // Укр. мед. вісті. — 1998. — Т. 2, № 1—2 (59—60). — С. 193.
6. Грінченко Б.В. // Укр. бальнеол. журн. — 1998. — Т. 1, № 4. — С. 36—38.
7. Грінченко Б.В. // Мед. реабілітація, курортологія, фізіотерапія. — 1999. — № 3 (дод.). — С. 81.
8. Грінченко Б. // VIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Львів, Трускавець, 13—17 серпня 2000 р.): Тез. доп. — Львів—Трускавець, 2000. — С. 126—127.
9. Грінченко Б.В. // Укр. бальнеол. журн. — 2001. — № 3. — С. 41—44.
10. Грінченко Б.В. // Учені Трускавця — жертвам Чорнобиля: Тез. доп. конф., присвяч. 15-річчю Чорнобильської катастрофи та 20-річчю відділення експериментальної бальнеології (Трускавець, 3 травня 2001 р.). — Трускавець, 2001. — С. 27—29.
11. Грінченко Б.В., Алексеев О.І., Гарванко С.В. // Укр. бальнеол. журн. — 2001. — № 4. — С. 41—47.
12. Грінченко Б.В., Ружило С.В., Флюнт І.С. та ін. // Мед. гідрологія та реабілітація. — 1999. — Т. 2, № 1. — С. 31—35.
13. Грінченко Б.В., Саранча С.М., Величко Л.М. та ін. // Укр. бальнеол. журн. — 1998. — Т. 1, № 1. — С. 35—41.

14. Грінченко Б.В., Флюнт Р.М., Алексєєв О.І. та ін. // Праці VIII пленуму Асоціації урологів України (Трускавець, 18–20 травня 1998 р.). — К., 1998. — С. 169–170.
15. Дранник Г.Н., Гриневич Ю.А., Дизик Г.М. Иммуностимулирующие препараты. — К.: Здоров'я, 1994. — 228 с.
16. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. — М.: Наука, 1990. — 224 с.
17. Панасюк Є.М., Левкут Л.Г., Попович І.Л. та ін. // Фізіол. журн. — 1994. — Т. 40, № 3–4. — С. 25–30.
18. Пат. 94052398 Україна МКІ<sup>5</sup> A61K31/00 Адаптогенний засіб / Є.М.Панасюк, Л.Г.Левкут, І.Л.Попович та ін. (Україна). Опубл. 1996, Бюл. № 4.
19. Передерій В.Г., Земськов А.М., Бычкова Н.Г. и др. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. — К.: Здоров'я, 1995. — 211 с.
20. Попович І.Л., Флюнт І.С., Ніщета І.В. та ін. Загальні адаптаційні реакції і резистентність організму ліквідаторів аварії на ЧАЕС. — К.: Комп'ютерпрес, 2000. — 117 с.
21. Флюнт І.С., Грінченко Б.В., Ніщета І.В. та ін. // Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів: Матеріали конф. з міжнарод. участью (Чернівці, 5–6 жовтня 1999 р.). — Чернівці: Буковинська ДМА, 1999. — С. 109–112.
22. Флюнт І.С., Грінченко Б.В., Попович І.Л. // Фармац. журн. — 2001. — № 5. — С. 94–99.
23. Флюнт І.С., Грінченко Б.В., Чапля М.М. та ін. // Пробл. патології в експерименті та клініці. — Львів: Світ, 1998. — Т. XIX. — С. 55–57.
24. Флюнт І.С., Грінченко Б.В., Чапля М.М. та ін. // Актуальні питання санаторно-курортного лікування та реабілітації: Матеріали доп. наук.-практ. конф., присвяченої 30-річчю санаторію «Прикарпаття» (Трускавець, 10 червня 1998 р.). — Трускавець, 1998. — С. 39.
25. Флюнт І.С., Попович І.Л., Чебаненко Л.О. та ін. Чорнобиль, імунітет, нирки. — К.: Комп'ютерпрес, 2001. — 210 с.

Надійшла до редакції 01.10.2002.

*І.С.Флюнт, Б.В.Гринченко, І.Л.Попович*

### ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ФИТОАДАПТОГЕНОВ «БАЛЬЗАМ КРЫМСКИЙ» И «НАСТОЙКА ЖЕНЬШЕНЯ» НА ФОНЕ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ НА КУРОРТЕ «ТРУСКАВЕЦ»

Классический фитоадаптоген «Настойка женщины», примененный совместно с бальнеотерапевтическим комплексом курорта «Трускавец», усиливает стимулирующий эффект последнего на Т-звено иммунитета, реверсирует его слабое угнетающее действие на В-звено в стимулирующее, не влияя на степень стимуляции NK-звена. Отечественный фитоадаптоген «Бальзам Крымский» не оказывает дополнительного влияния на Т- и NK-звенья, однако в большей степени, чем женщина, стимулирует В-звено иммунитета.

*I.S.Flyunt, B.V.Grinchenko, I.L.Popovych*

### THE IMMUNOMODULATING EFFECTS OF PHYTOADAPTOGENES «BALSAM KRYMSKYI» AND TINCTURA GINSENG BY BALNEOTHERAPY ON SPA TRUSKAVETS'

#### SUMMARY

It is shown that complementation standart balneotherapeutic complex of spa Truskavets' with new ukrainian phytoadaptogene «Balsam Krymskyi» reverses its moderate inhibiting action on B-link of immunity to moderate activating influence, do not acts on activating influence on NK- and T-links. In total «Balsam Krymskyi» do not yield significantly to ginseng.

*М.С.ФУРСА, д-р фармац. наук, проф., М.С.КОРОТАЄВА, аспірант,  
Т.А.ГОРОХОВА, канд. фармац. наук*

*Ярославська державна медична академія*

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ ЛИСТЯ БАГНА ЗВИЧАЙНОГО, ЩО ЗРОСТАЄ У ПІВНІЧНИХ ОБЛАСТЯХ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ЧАСТИНИ РОСІЇ**

Багно звичайне (*Ledum palustre L.*) як лікарська рослина відоме з XV ст. [6]. Його широко використовують у сучасній медицині та гомеопатії [1, 2, 4–6]. Настій з надземної частини рослини і особливо збори, до складу яких вона входить, пом'якшують кашель, сприяють видаленню мокротиння, розслаблюють гладкі м'язи бронхів, мають деякі протизапальні і болезаспокійливі властивості. З трави рослини виробляють препарат «Ледин» протикашльової дії [5]. Останнім часом виявлено її гіпотензивну дію, а також здатність розширяти периферичні та коронарні судини [2].

*Елементний склад листя багна звичайного*

Елемент	Зразок (місце заготівлі)						
	1	2	3	4	5	6	7
<i>Макроелементи, %</i>							
Калій	1,320	0,890	1,250	1,740	1,150	1,250	1,490
Кальцій	0,345	0,314	0,377	0,691	0,565	0,157	0,440
Сірка	0,460	0,346	0,230	0,200	0,288	0,225	0,673
Фосфор	0,385	0,471	0,300	0,342	0,428	0,257	0,440
Хлор	0,365	0,730	0,647	0,522	0,417	0,730	1,200
<i>Мікроелементи, мг/кг</i>							
Барій	52,700	43,900	44,500	46,500	46,900	26,400	51,800
Бром	9,230	9,230	7,190	9,230	9,350	8,570	12,800
Ванадій	0,642	0,300	0,380	0,544	0,370	0,395	0,432
Залізо	400,000	329,000	176,000	700,000	388,000	940,000	610,000
Йод	0,164	0,132	0,135	0,181	0,230	0,066	0,165
Кадмій	0,320	0,148	0,439	0,197	0,340	0,186	0,197
Кобальт	0,096	0,119	0,068	0,068	0,110	0,316	0,085
Марганець	115,000	62,300	61,500	53,800	61,500	92,300	123,000
Мідь	2,600	3,290	2,470	2,230	2,060	2,910	3,840
Молібден	3,950	4,610	3,900	2,630	2,960	3,620	2,150
Миш'як	0,134	0,140	0,173	0,200	0,086	0,050	0,142
Нікель	0,128	0,523	0,628	0,697	0,488	0,697	0,880
Олово	0,098	0,098	0,169	0,090	0,187	0,060	0,098
Рубідій	8,400	6,540	7,470	9,340	8,500	6,070	13,000
Свинець	1,090	0,820	0,824	0,960	1,230	0,892	2,000
Селен	0,075	0,076	0,096	0,060	0,076	0,057	0,097
Стронцій	36,200	36,200	26,300	34,600	32,900	32,900	38,400
Сурма	0,016	0,026	0,048	0,022	0,048	0,018	0,023
Титан	5,270	3,290	5,920	7,250	4,610	25,700	11,400
Хром	0,553	0,527	0,660	0,593	0,461	0,395	0,660
Церій	—	—	—	—	—	—	—
Цинк	34,000	30,600	30,600	35,000	31,300	32,300	39,500
Цирконій	0,791	1,230	1,310	0,808	0,967	2,020	1,380

Умовні позначення місць заготівлі: 1 — Ярославська обл., Переславський р-н, с. Кубринськ, 2 — Костромська обл., м. Буй. 3 — околиці м. Іваново, 4 — Кіровська обл., м. Радонськ, 5 — околиці м. Тверь, 6 — околиці м. Сиктивкар, 7 — околиці м. Ухта.

У надземних органах багна містяться різноманітні фармакологічно активні речовини, серед яких найбільше досліджена ефірна олія. Водночас недостатньо даних про наявність макро- та мікроелементів. За допомогою рентгенофлуоресцентного методу [3] нами проведено їх порівняльну оцінку у зразках листя рослин, зібраного у північних областях Європейської частини Росії (табл.).

Як видно з даних, наведених у табл., у результаті аналізу виявлено 5 макро- і 23 мікроелементи, серед яких есенційні, умовно есенційні, токсичні і потенційно токсичні. Багато з них міститься у значних кількостях. Негативно те, що вміст окремих токсичних елементів, наприклад кадмію та цинку, перевищує концентрації, припустимі для продовольчої сировини та харчових продуктів, а також лікарської рослинної сировини [5].

## Висновок

Вперше проведено рентгенофлуоресцентний аналіз листя багна звичайного, зібраного у північних областях Європейської частини Росії. При оцінці їх екологічної чистоти встановлено, що вміст таких техногенних елементів, як кадмій, свинець та цинк, перевищував припустимі концентрації.

1. Кархут В.В. Ліки навколо нас. — К.: Здоров'я, 1978. — 231 с.
2. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Раеониасеae — Thymelaceae / Отв. ред. П.Д. Соколов. — Л.: Наука, 1986. — 336 с.
3. Степанок В.В. Рентгенофлюоресцентный анализ в сельском хозяйстве. — Калинин, 1988. — 8 с.
4. Товстуха Е.С. Фітотерапія. — К.: Здоров'я, 1991. — 192 с.
5. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / За ред. В.М. Ковальова. — Х.: Пропор, Вид-во НФАУ, 2000. — 704 с.
6. Харченко М.С., Карамишаев А.М., Сила В.І. та ін. Лікарські рослини та їх застосування. — К.: Здоров'я, 1981. — 232 с.

Надійшла до редакції 14.06.2002.

*Н.С.Фурса, М.С.Коротаєва, Т.А.Горохова*

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ЛИСТЬЕВ БАГУЛЬНИКА БОЛОТНОГО, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В СЕВЕРНЫХ ОБЛАСТЯХ ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ РОССИИ

Впервые проведен рентгенофлуоресцентный анализ листьев багульника болотного, произрастающего в северных областях Европейской части России. При оценке их экологической чистоты установлено, что содержание таких техногенных элементов, как кадмий, свинец и цинк, превышало допустимые концентрации.

*M.S.Fursa, M.S.Korotaeva, T.A.Horochova*

## RESEARCH OF AN ELEMENT COMPOSITION OF PAGES LEDUM PALUSTRE L. OF A MARSH NORTH EUROPEAN PART OF RUSSIA

### SUMMARY

First the roentgenofluorescence analyses of North European Russia *Ledum palustre* L. leafs was carried. At the valuing of their ecological cleanliness was determinated contents of such technogenic elements (Cd, Pb, Zn), which exceeded valid concentracions.

Т.М.ГОНТОВА, канд. фармац. наук, доц., О.П.ХВОРОСТ, канд. фармац. наук, доц.,  
А.Г.СЕРБІН, д-р фармац. наук, проф.

Національний фармацевтичний університет

## АНАТОМІЧНА БУДОВА ПАГОНІВ РОСЛИН РОДУ ЛІЩИНА (CORYLUS L.)

Рід ліщина (*Corylus L.*) у світовій флорі за різними літературними джерелами налічує від 15 до 22 видів [2, 4]. В.Л.Комаров та А.Л. Тахтаджян відносять його до родини Betulaceae S.F.Gray [3, 6]. На території України зустрічається в дикорослому стані. В літературі є відомості щодо анатомічної будови пагонів та листків ліщини звичайної (*C. avellana L.*) [8], а також листків шести видів роду ліщина [1] з виділенням сукупності загальнородових та видових анатомічних ознак листків роду, до яких відносять типи трихом, їх кількість, конфігурацію і топографію на органі, чисельність та локалізацію друз, ступінь розвитку механічного кільця в центральній жилці та черешку. Також є дані про вміст у стеблах та листках представників роду поліфенольних сполук [5].

Метою нашої роботи було проведення порівняльного аналізу анатомічної будови асимілюючих та здеревілих пагонів рослин роду *Corylus*, а саме: ліщини різнолистої (*C. heterophylla* Fisch. ex Trautv.), л. маньчжурської (*C. mandshurica* Maxim.), л. ведмежої (*C. colurna* L.), л. звичайної (*C. avellana L.*), л. червонолистої (*C. avellana* var. *atropurpurea* Petz. et Kirchn.), л. розсіченолистої (*C. avellana* var. *laciniata* Petz. et Kirchn.) [9].

### Методи дослідження та обладнання

Для анатомічних досліджень використовували свіжозібраний на початку сокоруху (лютий—березень 1998—2002 pp.) і фіксований у суміші гліцерин—спирт—вода (1:1:1) матеріал (однорічні асимілюючі та здеревілі стебла). Зрізі готували за загальноприйнятими методиками [7]. З тимчасових препаратів робили схематичні рисунки.

### Результати та їх обговорення

На рисунку подано схему асимілюючого (A) та здеревілого (B) стебла, узагальнену для всіх аналізованих видів. Епідерма асимілюючих стебел досліджених видів тонкостінна, з кутикулою і трихомами, її діагностичні ознаки збігаються з описаними для листків роду [1], тобто загальними рисами є наявність конічних та 2—5-клітинних волосків з подовженою апікальною клітиною без внутрішньої порожнини з 6—10-клітинною розеткою при основі. На епідермі пагонів л. червонолистої зустрічаються залозки з кулястою голівкою, що складається з 7 радіально розташованих клітин. Епідерма л. маньчжурської вкрита головчастими секретуючими емергенцями різного ступеня розвитку, також зустрічаються 1—2-клітинні довгі волоски з гачковидною верхівкою. Для л. різнолистої характерні одноклітинні товстостінні прості волоски, загнуті посередині під прямим кутом. У л. різнолистої і л. звичайної зустрічаються великі прості волоски, що складаються з численних ізодіаметрических клітин [2]. Первинна кора представлена чотири—шестишаровою пластинчастою коленхімою, забарвленою в рожево-коричневий колір, і три—шестишаровою рихлою асиміляційною паренхімою з друзами. Різні за розмірами паренхімні клітини розташовані досить рихло, часто їх оболонки руйнуються з утворенням повітряних порожнин. У коровій паренхімі спостерігаються друзи оксалату кальцію. Їх кількість, розміри та розташування різне в різних видів. Так,

у л. звичайної друзи дрібні, у л. ведмежої і л. маньчжурської — великі і численні, заповнюють майже всі паренхімні клітини. У л. червонолистої друзи кількох розмірів і трапляються рідше, ніж у решти видів. У л. розсіченолистої друзи середніх розмірів і розташовані поодиноко або невеликими групами.

Флоема стебел представлена дрібноклітинними елементами. Волокна нечисленні, розташовані суцільним кільцем (л. розсіченолиста) або окремими групами, різними за формою та розмірами. На поздовжніх зразках у флоемі добре помітні короткі ланцюжки дрібних друз (по шість—сім). Протівдійним тканинам ксилеми притаманні широкопросвітні пористі судини. Серцевинні промені одно- рідше дворядні. Ксилема чітко відокремлена від серцевини перимедулярною зоною, що складається з трьох—п'яти шарів клітин з потовщеннями пористими оболонками. У серцевинній паренхімі стебел усіх видів трапляються друзи. У л. звичайної і л. червонолистої вони розташовані рівномірно біля перимедулярної зони, в інших видах — безладно. Їх кількість найбільша в серцевині стебел л. ведмежої і л. маньчжурської.

Здеревілі стебла видів роду ліщина відрізняються від асимілюючих за рядом анатомічних ознак. По-перше, за наявністю фелогену, що утворюється в коленхімі під епідермою, по-друге, в коровій паренхімі збільшується кількість друз, по-третє, за потовщенням механічного кільця, в якому, окрім луб'яних волокон, з'являються склерейди, розташовані поодиноко або невеликими групами. Спостерігаються два види склерейд: подібні за формуєю до паренхімних клітин, з вузькою щілевидною порожниною, і прозенхімні, з достатньо великою порожниною. Флоема містить поодинокі або згрупованиі по два—четири склеренхімні волокна. Судини ксилеми здеревілих стебел значно більшого діаметра, ніж асимілюючих. Для них характерні драбинчасті перфорації. Серцевинні промені одно- або дворядні двох типів: середньо- або вузькопросвітні. У клітинах серцевини кількість друз незначно збільшується лише в стеблах л. звичайної і л. червонолистої.

## Висновки

- Проведено порівняльний аналіз анатомічної будови асимілюючих та здеревілих стебел деяких видів роду ліщина (*Corylus L.*). Показано, що загальнородовими ознаками є пластинчаста коленхіма і наявність друз у коровій паренхімі.

- Видовими ознаками є типи трихом на епідермі асимілюючих пагонів, кількість, розміри та локалізація друз, ступінь розвитку механічних тканин.

- Здеревілі стебла відрізняються від асимілюючих більшою кількістю друз та розвитком механічного кільця, появою склерейд, збільшенням драбинчастих перфорацій судин.

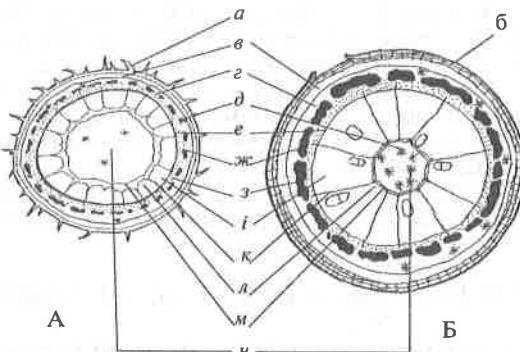


Схема анатомічної будови поперечних зразків стебел рослин роду ліщина (*Corylus L.*)

Умовні позначення: А — асимілююче стебло, Б — здеревіле стебло;

*a* — епідерма з трихомами, *b* — перидерма, *c* — пластинчаста коленхіма, *d* — асиміляційна корова паренхіма з друзами, *e* — друси оксалату кальцію, *f* — камбій, *g* — механічне кільце, *h* — провідні елементи флоеми, *i* — провідні елементи ксилеми, *k* — серцевинні промені, *l* — первинна ксилема, *m* — перимедулярна зона, *n* — серцевинна паренхіма

- Гонтова Т.М., Хворост О.П., Сербін А.Г. // Укр. ботан. журн. — 1995. — № 1. — С. 57—61.
- Жуковский Л.Н. Культурные растения и их дикие сородичи. Систематика, география, цитогенетика, иммунитет, экология, происхождение, использование. — 3-е изд., перераб. и доп. — Л.: Колос, 1971. — 752 с.

3. Комаров В.Л. // Флора СССР. — М.—Л.: Изд-во АН СССР, 1936. — Т. 5. — С. 306—319.
4. Нечитайло В.А., Липа О.П. Систематика вищих рослин. — К.: Вищ. шк., 1993. — 317 с.
5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Magnoliaceae — Limoniaceae. — Л.: Наука, 1984. — 460 с.
6. Тахтаджян А.Л. Система магнолиофитов. — Л.: Наука, 1987. — 460 с.
7. Фурст Г.П. Методы анатомо-гистохимического исследования растительных тканей. — М.: Наука, 1979. — 154 с.
8. Хворост О.П., Радько О.В., Гонтова Т.М. та ін. // Фармац. журн. — 1993. — № 1. — С. 6—8.
9. Черепанов С.К. Сосудистые растения СССР. — Л.: Наука, 1981. — 510 с

Надійшла до редакції 08.07.2002.

*Т.Н.Гонтова, О.П.Хворост, А.Г.Сербин*

### АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ПОБЕГОВ РАСТЕНИЙ РОДА ЛЕЩИНА (CORYLUS L.)

Приведены результаты сравнительного изучения анатомического строения ассимилирующих и одревесневших стеблей четырех видов и двух вариаций рода лещина (*Corylus L.*). Видовые признаками являются количество, размеры и локализация друз и объем механических тканей. Одревесневшие стебли отличаются от ассимилирующих большим количеством друз и большим развитием механического кольца, появлением склереид, увеличением количества лестничных перфораций сосудов.

*T.M.Gontovaya, O.P.Khvorost, A.G.Serbin*

### ANATOMICAL STRUCTURE OF STEMS OF GENUS CORYLUS L. PLANTS

#### SUMMARY

The results of the comparative study of anatomic structure of assimilating and wooden stems of 4 types and 2 forms of *Corylus L.* genus have been obtained. The features of the species are: amount, size and localization of cristallic compounds the volume of mechanical tissues. The wooden stems differ from assimilating ones with a great amount of druses and a high development of the mechanical ring, appearance of sclereids, increase in the quantity of vessels stairs perforations.

УДК 616.43-616.379-008.64

*О.В.ЩЕРБАК, канд. мед. наук, доц.*

*Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця*

### ДО РОЗРАХУНКУ ДОБОВОЇ ПОТРЕБИ В ЕКЗОГЕННОМУ ІНСУЛІНІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Корекція метаболічних порушень при цукровому діабеті 1 типу (ЦД-1) здійснюється за допомогою різноманітних препаратів інсуліну [1, 3, 4, 8, 11].

У ряді клінічних ситуацій інсулін стає незамінним і за цукрового діабету 2 типу (ЦД-2). Тому важливого значення набуває правильний розрахунок добової потреби в інсуліні, бо не тільки недостатня кількість цього гормону в організмі людини, але і надлишкова доза призводять до виникнення низки негативних реакцій, у т.ч. гіпоглікемічних станів, синдрому Сомоджі та ін. [7, 9].

Відомо, що рівень інсуліну в підшлунковій залозі здорової людини відповідає ступеню грануляції бета-клітин острівцевого апарату. Інсулін зберігається у вигляді гранул, утворенню яких сприяє цинк шляхом зниження його розчинності. У підшлунковій залозі здорової людини міститься близько 4 ОД/г інсуліну, що становить у цілому 200 ОД [10]. За добу у здорової людини виділяється близько 40—50 ОД інсуліну, більша частина якого інактивується в печінці.

Підраховано, що до 50 % інсуліну, який транспортується до портальної системи печінки, залишається в ній під час його першого пасажу. Тому концентрація інсуліну в печінці значно вища, ніж у периферійних тканинах. Це необхідно для активації ферментів печінки та синтезу глікогену [3, 9]. Терапевтичну активність препаратів інсуліну тестують біологічним шляхом на кролях і виражають у МО (міжнародних одиницях) або ОД (одиницях дії).

ОД — це така кількість інсуліну, яка в разі введення кролю масою 2 кг, якому не давали їжі протягом 12–16 год, знижує рівень глікемії, визначеній за методом Хаггедорна-Йенсена, до 45 мг%.

Добову дозу інсуліну розраховують на 1 кг маси тіла для кожного пацієнта індивідуально [6, 8, 9]. Разові та добові дози інсуліну призначають з урахуванням рівнів глікемії та екскреції глюкози з сечею. Обережно визначають дозу інсуліну хворим з ураженням нирок, тому що низькі показники глукозурії не завжди точно відображають справжній рівень глікемії. Відомо, що нирки є місцем інактивації інсуліну і в разі порушення їх функції знижується потреба в інсуліні.

Первинна доза інсуліну може коливатися в межах 0,3–0,8 ОД/кг на добу [6]. Хворим з вперше виявленим цукровим діабетом типу 1 інсулін призначають у дозі 0,5 ОД/кг на добу. У період хронічної ремісії цукрового діабету, так званого «медового місяця» — 0,3–0,4 ОД/кг. При декомпенсації цукрового діабету у пацієнтів з тривалим цукровим діабетом типу 1, який відрізняється мінімальною наявністю або повною відсутністю власної секреції інсуліну, потреба в ньому становить 0,7–0,8 ОД/кг [8]. Далі секреція ендогенного інсуліну продовжує знижуватися і потреба в ньому зростає до 1,2 ОД/кг на добу. При стійкій компенсації цукрового діабету потреба в інсуліні знижується до 0,4–0,5 ОД/кг. Добова потреба в 1 ОД/кг та більше свідчить про передозування інсуліну або наявність інсулінорезистентності. Винятком є III триместр вагітності та пубертатний період, коли для компенсації вуглеводного обміну необхідна підвищена кількість інсуліну.

Середня добова потреба в інсуліні при цукровому діабеті 1 типу становить 0,6–0,7 ОД/кг [8, 9]. Залежно від різного функціонального стану організму доза, що призначається, коливається від 0,3 ОД/кг (під час ремісії цукрового діабету) до 1,0 ОД/кг (при вираженій декомпенсації цукрового діабету) та 1,5–2,0 ОД/кг (при діабетичній комі та прекомі).

Добову потребу в екзогенному інсуліні при різному функціональному стані організму людини наведено в табл. 1.

Більшість хворих цукровим діабетом на добу потребує введення 40–50 ОД інсуліну. При цьому 2/3 необхідної дози вводять у першу половину доби, а

Таблиця 1

Залежність добової потреби в інсуліні у хворих на цукровий діабет від функціонального стану пацієнта

Функціональний стан	Добова потреба в інсуліні, ОД/кг на добу
Фаза хронічної ремісії діабету («медовий місяць»)	0,3
Стан стійкої компенсації	0,4–0,5
Вперше виявлений цукровий діабет без кетозу	0,5–0,6
Вагітність	0,6
Виражена декомпенсація	0,7–0,8
Кетоз, кетоацидоз, інфекції, стрес	0,9–1,0
Пубертатний період, III триместр вагітності	1,0
Прекома	до 1,5
Діабетична кома	до 2,0

1/3 — ввечері [1, 8]. На початку лікування хворим без кетоацидозу вводять по 8—12 ОД інсуліну короткої дії перед сніданком та обідом та 6—8 ОД перед вечерею. Витримують співвідношення доз 2:2:1 або 2:3:1.

Дозу інсуліну коригують кожні 2—3 доби залежно від показників глікемічного профілю (кількаразового визначення рівня глюкози крові протягом доби). Препарати інсуліну короткої дії вводять підшкірно, внутрішньом'язово та внутрішньовенно, препарати пролонгованої дії — тільки підшкірно та внутрішньом'язово. В деяких випадках можливе внутрішньоочеревинне та внутрішньошкірне введення. При внутрішньовенному введенні початок дії інсуліну найвиділивший, а тривалість дії найкоротша. Швидкість всмоктування інсуліну уповільнюється при внутрішньоочеревинному, внутрішньом'язовому, підшкірному та внутрішньошкірному шляхах введення.

Корекція дози інсуліну за допомогою системи хлібних одиниць (ХО) введена, щоб хворим було зручніше підбирати харчові продукти. За фізіологічних умов базальна секреція інсуліну відбувається безперервно та становить близько 1 ОД інсуліну за 1 год [9, 10]. Під час їди необхідна додаткова (болюсна) секреція інсуліну — близько 1—2 ОД інсуліну на кожну спожиту хлібну одиницю [5]. Відомо, що 1 ОД інсуліну короткої дії знижує рівень глікемії приблизно на 2 ммоль/л (1,7 ммоль/л) — правило тридцятки (на 30 мг%). Тому, крім базальної дози, під час вживання продуктів об'ємом 1 хлібна одиниця хворому необхідно додатково ввести собі приблизно 2 ОД інсуліну короткої дії. Ураховуючи різну потребу в інсуліні протягом доби, розрахунок дози інсуліну на 1 хлібну одиницю необхідно проводити таким чином [5]: уранці — 1,5—2 ОД, в обід — 1 ОД, ввечері — 1—1,5 ОД на 1 хлібну одиницю.

Розрахунок потреби дітей в інсуліні треба проводити дуже ретельно. У зв'язку з підвищеною чутливістю дітям інсулін вводять з розрахунку від 1/6 до 1,2 ОД/кг на добу, залежно від рівня вихідної глікемії та глюкозурії [2]. Для дитини до 1 року (за відсутності кетозу) початкова доза інсуліну становить 1/8—1/10 ОД/кг, для дітей 1—3 років — 1/6 ОД/кг на добу. Звичайно у першу добу вводять 1/8 ОД/кг, у другу — 1/10 ОД/кг. Ін'єкцію о 16—17-й годині вводять за наявності в сечі глюкозурії. За відсутності глюкозурії інтервал між ін'єкціями збільшують на 1—2 год, а дозу інсуліну зменшують. За наявності кетозу дітям у першу добу призначають 3—4 ін'єкції інсуліну короткої дії з проміжками 6—8 год між ними. Орієнтовний розрахунок добової дози — 1,25—1,5 ОД/кг. Перша ін'єкція повинна становити 1/3—1/2 добової дози, друга і третя — по 1/4 від добової дози; на ніч не слід вводити більше 2—4 ОД інсуліну. У стані прекомі інсулін короткої дії призначають з розрахунку 2 ОД/кг. Для більш стійкого отримання ефекту дітям віком понад 3 роки одночасно вводять інсулін внутрішньовенно з розрахунку 0,2—0,4 ОД/кг. Розрахунок добової потреби в інсуліні дітям залежно від віку наведено в табл. 2.

Таким чином, для адекватної корекції порушень метаболічних процесів, які спостерігаються за цукрового діабету, попереджень судинних та інших ус-

Таблиця 2

Добова потреба в інсуліні у дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від віку [2]

Вік дитини	Інсулін, ОД/кг на добу
До 1 року	0,1—0,125
1—3 роки	0,15—0,17
Понад 3 роки	0,2—0,5

Примітка. Для дітей грудного віку в першу ін'єкцію не слід призначати більше 0,25—0,5 ОД/кг внутрішньовенно та 0,5 ОД/кг підшкірно, а для дітей 1—3 років — більше 0,5—1 ОД/кг внутрішньовенно та підшкірно.

кладнень необхідним є точний розрахунок дози екзогенного інсуліну. Остання залежить від багатьох чинників і, насамперед, від функціонального стану організму пацієнта.

1. Балаболкин М.И. Диабетология. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
2. Баранов В.Г., Страйкова Н.К. Сахарный диабет у детей. — Л.: Медицина, 1980. — 156 с.
3. Бергер М., Старостина Е.Г., Йоргенс В. и др. Практика инсулиновтерапии. — Берлин: Шпрингер, 1995. — 365 с.
4. Гормонотерапия: Пер. с нем. / Под ред. Х.Шамбаха, Г.Кнаппе, В.Карола. — М.: Медицина, 1988. — 416 с.
5. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию. Руководство для врачей. М.: Берег, 1998. — 200 с.
6. Ефимов А.С., Скробонская Н.А., Ткач С.Н. и др. Инсулиновтерапия больных сахарным диабетом. — К.: Здоров'я, 2000. — 248 с.
7. Ефимов А.С., Щербак А.В., Викторов А.П. // Тер. архив. — 1988. — № 9. — С. 126—132.
8. Єфімов А.С., Скробонська Н.А. // Ендокринологія. — 1997. — Т. 2, № 1. — С. 101—110.
9. Корпачев В.В. Инсулин и инсулиновтерапия. К.: РІА «Триумф», 2001. — 456 с.
10. Сатоскар Р.С., Бандаркар С.Д. Фармакология и фармакотерапия: В 2 т.: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1986. — Т. 2. — 432 с.
11. Insulin administration // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, Suppl. 1. — P. 86—89.

Надійшла до редакції 13.05.2002.

*A.V.Щербак*

## К РАССЧЕТУ СУТОЧНОЙ ПОТРЕБНОСТИ В ЭКЗОГЕННОМ ИНСУЛИНЕ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Приводятся современные способы расчета суточной потребности в экзогенном инсулине у больных сахарным диабетом при различных функциональных состояниях организма пациента.

*O.V.Shcherbak*

## THE CALCULATION PER DIEM SUBSISTENCE ALLOWANCE NEED IN OUTWARD INSULIN OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

### SUMMARY

Presented of the modern different methods to determine the needs for insulin of patients with diabetes mellitus in different functional status organism.

УДК 614.274:616.379-008.64

*А.І.БОЙКО, аспірант*

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

## ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРІХ ДІАБЕТОМ

### ПОВІДОМЛЕННЯ I

#### Історія питання

Термін «diabetes mellitus» — цукровий діабет (ЦД) описує метаболічний розлад, який характеризується хронічною гіперглікемією, що призводить до порушень вуглеводного, жирового та білкового обміну внаслідок відсутності секреції інсуліну чи недостатньої його активності, а, можливо, через наявність обох цих факторів [2].

ЦД є однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності. За даними Міжнародної федерації діабету (IDF) та ВООЗ (WHO) кількість хво-

рих на діабет рік у рік збільшується в усіх країнах. Якщо в 1985 р. у світі налічувалось 30 млн. людей з діагнозом «цукровий діабет», то сьогодні їх кількість становить близько 175 млн. У промислово розвинутих країнах Америки та Європи поширеність цукрового діабету становить 5—6 % від загальної популяції [10].

На думку фахівців, захворювання набирає характеру епідемії — кожні 10—12 років кількість людей, що захворіли на діабет, подвоюється [6]. За розрахунками експертів ВООЗ, до 2010 р. кількість хворих цукровим діабетом у світі досягне 230—240 млн. чоловік [9]. Згідно з останніми даними, це хронічне захворювання за летальним кінцем стоїть на третьому місці після серцево-судинних та онкологічних захворювань.

При недосконалій діагностиці, недостатньому проведенні всеохоплюючих обстежень населення, а отже, відсутності достовірних даних по захворюваності цукровим діабетом серед населення країн СНД сьогодні важко робити висновок про реальну ситуацію у цих державах.

В Україні зареєстровано понад 1 млн. хворих на ЦД, з них 120—125 тис. з інсульнозалежним цукровим діабетом (ІЗЦД). При цьому вважається, що на кожного виявленого хворого є один невиявлений.

Сьогодні перед ендокринологічною службою України стоїть важливe завдання: згідно з вимогами Сент-Вінсентської декларації налагодити роботу з обліку хворих на діабет та показників їх здоров'я [5]. Тільки чіткі уявлення про кількість та склад хворих залежно від тяжкості хвороби і наявності ускладнень дозволять надати їм своєчасну та якісну медичну допомогу. Оскільки хворих на діабет в Україні дуже багато, насамперед (до 2004 р.) планується створити реєстр хворих лише ІЗЦД.

Зважаючи на те, що цукровий діабет є однією з найважливіших медичних та соціальних проблем сучасного суспільства через велику кількість осіб, що страждають даним захворюванням, та високу частоту розвитку хронічних ускладнень, які призводять до інвалідності та смерті, у багатьох країнах світу на державному рівні прийняті програми боротьби з цією важкою недугою.

Комплексна програма «Цукровий діабет», що підписана Президентом України у травні 1999 р., спрямована на здійснення профілактичних, психо-соціальних, санітарно-освітніх заходів щодо захворюваності населення України на цукровий діабет, удосконалення організації служб охорони здоров'я, проведення фундаментальних епідеміологічних та клінічних досліджень у цій сфері. Мета програми — зниження рівня захворюваності на цукровий діабет, зменшення кількості ускладнень, спричинених цією хворобою, а також збільшення тривалості та поліпшення якості життя хворих [8].

Одним з основних напрямків реалізації Програми є безоплатне забезпечення хворих на цукровий діабет інсульному високої якості, високоефективними цукрознижуvalьними препаратами, сучасними засобами введення інсулуїну та засобами самоконтролю.

Для вивчення закономірностей зміни теоретичного арсеналу лікарських засобів для лікування діабету в Україні порівняно зі світовими тенденціями ми вивчили їх динаміку протягом останніх 50 років. Базою даного аналізу були довідники: «Лікарські засоби» М.Д.Машковського, «Фармакотерапевтичний довідник» Ф.П.Тринуса, «Компендіум-лікарські засоби» за ред. В.М.Коваленка та О.П.Вікторова.

Наприкінці XIX та на початку ХХ ст. стан фармакотерапії цукрового діабету був неоднозначним. Лікарі робили безрезультатні спроби знайти таємницю діабету, але не могли ні попередити виникнення цього важкого захворювання,

ні ефективно лікувати його. Виробники лікарських засобів активно пропонували широкий спектр протидіабетичних, на їх думку, лікарських засобів, але та-кож без реального успіху.

Історія препаратів інсуліну починається з 1920 р., коли канадський фізіолог Фредерік Грант Бантінг розпочав дослідження щодо використання для лікування цукрового діабету секрету підшлункової залози. З весни 1921 р. по-мічником у нього працював здібний студент 5 курсу університету міста Торонто Чарльз Херберт Бест. 30 липня 1921 р. депанкреатизованому собаці, що знаходився у прекоматозному стані, був уведений екстракт атрофованої підшлункової залози. Через 2 год після ін'єкції рівень цукру у крові тварини знизився наполовину. Собака прожив ще тиждень і помер тільки тому, що у дослідників вичерпався запас екстракту. Більше півроку тривали роботи по очистці препарату інсуліну. 11 січня 1922 р. гормон вперше використали для лікування людини. Першим хворим, якого інсулін врятував від неминучої смерті, став 14-річний канадець Леонард Томпсон, що страждав дуже важкою формою діабету. Розпочався новий етап боротьби з цукровим діабетом — ера інсулінотерапії.

Перші препарати інсуліну містили протеолітичні ферменти і тому були нестійкими і викликали ускладнення. Але за дуже короткий період з алкогольних екстрактів підшлункової залози биків методом фракційного осадження було отримано гормон високої концентрації, який у водному розчині міг бути введений хворим без негайніх видимих побічних ефектів. Це стало поштовхом для промислового виробництва препаратів інсуліну. У 1923 р. на ринку, крім продукції лабораторії Торонто, з'явилися англійські (Insulin «AB Brand», «Boots», фірма Allen & Hanburis Ltd., Лондон) та американські інсуліни (Iletine H, Iletine U, фірма «Ely Lilly», Індіанаполіс). У 1923 р. інсулін вперше в Україні (і в тогочасному СРСР) був отриманий професором М.В.Коганом.

Наприкінці 20-х на початку 30-х років ХХ ст. на фармацевтичному ринку Західних областей України пропонувалися препарати інсуліну — спиртові витяжки з підшлункової залози биків, три одиниці яких клінічно відповідали одній одиниці Торонто. У продажу були флакони з інсуліном, в 1 мл якого було 20 або 40 таких одиниць. У той час аптечна мережа реалізовувала інсулін фірм-виробників Burrough Welcome, Bayer, Merck, Sandoz, Panstw.Zaklad Hygieny.Kahlbaum, A.B., Schering. Перші препарати інсуліну мали короткоспеціфічну дію, а домішки, що містилися в них, часто викликали побічні реакції алергічного та неалергічного походження. Кристалізація дозволила провести ефективне очищення інсуліну, з'явилися різні його модифікації.

У 40-х та 50-х роках ХХ ст. в Україні реалізовувався простий інсулін у спеціальних флаконах по 5 та 10 мл, в 1 мл якого містилося 20—40 одиниць (тривалість дії 4—6 год), протамін-цинк-інсулін та гістон-цинк-інсулін — комбіновані емульговані препарати, що забезпечували гіпоглікемічний ефект протягом 10—12 год. Наприкінці 50-х років, крім цих препаратів, на ринку з'явився трипротамін-цинк-інсулін, що забезпечував терапевтичний ефект протягом 2—3 днів.

У 1960 р. вперше було встановлено хімічну структуру інсуліну людини. У 60-х роках на українському фармацевтичному ринку з'явилися препарати простого інсуліну для ін'єкцій (Insulinum pro injectionibus) у флаконах по 5 та 10 мл (в 1 мл 40 або 80 ОД), а також препарати з продовженою та сповільненою дією: протамін-цинк-інсулін для ін'єкцій (Protamin-zinc-insulinum pro injectionibus) у флаконах по 5 та 10 мл (в 1 мл 40 або 80 ОД), інсулін-цинкова

суспензія (суміш інсуліну з кристалічним цинк-інсуліном) у флаконах по 5 та 10 мл (в 1 мл 40 ОД), глобін-цинк-інсулін (Globin-zinc-insulinum) у флаконах по 10 мл (400 ОД).

Лише в 70-х роках ХХ ст. за допомогою хроматографічних методів вдалося отримати високоочищені інсуліни. Вміст домішок у тогочасних препаратах не перевищував 20 частинок на мільйон (для порівняння, у сучасних інсулінах міститься 1—3 частинки домішок на мільйон).

На фармацевтичному ринку України у 70-і роки були нижче наведені цукрознижувальні лікарські засоби.

*Препарати інсуліну короткої дії (дія розпочинається через 30—45 хв, максимальний ефект спостерігається через 2—3 год, тривалість гіпоглікемічної дії — до 6—8 год):*

інсулін для ін'єкцій (Insulinum pro injectionibus) — рідина у флаконах по 5 та 10 мл з активністю 40 та 80 ОД/мл,

суінсулін (Suinsulinum) — інсулін, виготовлений з підшлункової залози свиней, у флаконах по 5 та 10 мл з активністю 40 ОД/мл.

*Препарати інсуліну середньої тривалості дії (дія розпочинається через 1—2 год, максимальний ефект настає через 6—8 год, тривалість дії — 10—12 год) випускалися у флаконах по 5 та 10 мл з активністю 40 ОД/мл:*

суспензія цинк-інсуліну аморфного (Suspensio Zinzi-insulini amorphi),

суспензія цинк-інсуліну (Suspensio Zinzi-insulini),

інсулін китовий для ін'єкцій (Insulinum cetacinum pro injectionibus),

інсуліндез (Insulindesum) — суспензія.

*Препарати інсуліну довготривалої дії (дія розпочинається через 2—4 год, максимальний ефект спостерігається через 6—12 год, гіпоглікемічний ефект триває до 16—20 год), випускалися у флаконах по 5 та 10 мл з активністю 40 ОД/мл:*

різчин протамін-цинк-інсуліну для ін'єкцій (Solutio Protamini- zinci-insulini pro injectionibus),

суспензія інсуліну-протаміну для ін'єкцій (Suspensio Insulini -protamini pro injectionibus),

суспензія протаміну-цинк-інсуліну (Suspensio protamini-zinci insulini),

суспензія цинк-інсуліну кристалічного (Suspensio zinci insulini crystallisati),

інсулінкрез (Insulincresum) — суспензія (аналог суспензії цинк-інсуліну кристалічного).

У 1976 р. з інсуліну свині було синтезовано людський інсулін, у 1979 р. проведено повний синтез інсуліну людини, у 1981 р. компанія «Novo Nordisk» вперше розпочала серійний випуск напівсинтетичного людського інсуліну, а у 1985 р. — людського інсуліну другого покоління, який отримують методом генної інженерії.

У 80-х роках для лікування хворих інсулінозалежним цукровим діабетом в Україні почали використовувати високоочищені монокомпонентні імпортні інсуліни короткої дії (Актрапід МС (Actrapid MC) у флаконах по 10 мл (40 ОД/мл), середньої тривалості дії (інсулін В (Insulinum B) у флаконах по 10 мл (40 ОД/мл), інсулін Семіленте (Insulin-Semilente) і довготривалої дії (інсулін Ультраленте (Ultralente)).

У той час в УРСР проблеми із забезпеченням хворих препаратами інсуліну не існувало. Лікарі розвинутих країн світу під час терапії ІЗЦД активно переходили на використання високоякісного генно-інженерного людського інсуліну, а серед інсулінозалежних пацієнтів нашої країни централізовано розподіляли тваринні інсуліни вітчизняного виробництва, у т.ч. і найгірші з них — інсуліни ВРХ. Лише незначна частина хворих мала доступ до високоякісних імпортних препаратів інсуліну.

Таблиця 1

*Препарати інсулінів іноземного виробництва  
на сучасному фармацевтичному ринку України (станом на 01.06.02)*

Торгова назва	Форма випуску	Фірма-виробник, країна
<i>Інсулін та його аналоги короткої дії</i>		
Ілетин II Регуляр	Розчин для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 1	Human Serum Production and Medicine Manufacturing Company Ltd, Угорщина
Акралід НМ Пенфіл	Розчин для ін'єкцій по 3 мл (100 МО/мл) у картриджах № 5  Розчин по 1,5 мл (100 МО/мл) у картриджах № 5	Novo Nordisk A/S, Данія  Те ж
Моносуінсулін МК	Розчин для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 1	JS Endokrininiai preparatai, Литва
Хумулін Регуляр	Розчин для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 240 без етикеток (in bulk) у лотках № 3 у контейнері  Розчин для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 1  Розчин для ін'єкцій (100 ОД/мл) по 1,5 мл і 3 мл у картриджах № 5	Lilly France S.A., Франція  Те ж  »
<i>Інсулін та його аналоги середньої тривалості дії</i>		
Ілетин II Л	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 1	Human Serum Production and Medicine Manufacturing Company Ltd, Угорщина
Ілетин II НПХ	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 1	Те ж
Моносуінсулін МК-Семілонг	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл у флаконах №100 ( in bulk)	JS Endokrininiai preparatai, Литва
Інсулін-семілонг СМК	Суспензія по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 100 ( in bulk)	Те ж
Б-Інсулін S.C. Берлін-Хемі	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 1, № 5	Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Німеччина
Монотард НМ	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах	Novo Nordisk A/S, Данія
Монотард МС	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах	Те ж
Протафан МС	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 1	»
Протафан НМ	Суспензія для ін'єкцій по 3 мл (40 МО/мл) у флаконах № 1	»
Протафан НМ Пенфіл	Суспензія для ін'єкцій по 1,5 мл (100 МО/мл) у картриджах № 5  Суспензія для ін'єкцій по 3 мл (100 МО/мл) у картриджах № 5	»
Хумулін Л	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 240 без етикеток (in bulk) у лотках № 3 у полістероновому контейнері  Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 1	Lilly France S.A., Франція  Те ж

Торгова назва	Форма випуску	Фірма-виробник, країна
Хумулін НПХ	Суспензія для ін'єкцій (100 МО/мл) по 1,5 мл і 3 мл у картриджах № 5  Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 240 без етикеток (in bulk) у лотках № 3 у контейнері  Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 1	»
		»
		»
<i>Комбінації інсулінів короткої та середньої тривалості дії</i>		
Мікстард 30 НМ	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 1	Novo Nordisk A/S, Данія
Мікстард 30 НМ	Суспензія для ін'єкцій по 3 мл	Те ж
Пенфіл	(100 МО/мл) у картриджах № 5	
Хумулін М2 (20/80)	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 1  Суспензія для ін'єкцій по 1,5 мл (100 МО/мл) у картриджах № 5	Lilly France S.A., Франція
		Те ж
Хумулін М3 (30/70)	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 240 без етикеток (in bulk) у лотках № 3 у полістероновому контейнері  Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах № 1  Суспензія для ін'єкцій по 1,5 мл (100 МО/мл) у картриджах № 5	»
		»
		»
<i>Інсулін та його аналоги тривалої дії</i>		
Ультратард НМ	Суспензія по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах	Novo Nordisk A/S, Данія

Але наприкінці 80-х на початку 90-х років Україна зіткнулася з проблемою забезпечення населення інсуліном. Вітчизняні препарати, в основному, було знято з виробництва у зв'язку з недостатнім ступенем очищення та частим виникненням побічних ефектів. З набуттям Україною незалежності питання медикаментозного забезпечення діабетичних хворих постало особливо гостро. Імпорт через відсутність відповідної інфраструктури, малу обізнаність фірм-імпортерів з мовою державою та певний період становлення банківської системи не міг повністю забезпечити потребу в ліках. Через відсутність матеріальних ресурсів держави і сучасної ідеології розбудови фармацевтичної галузі України єдиним ресурсом фармації у той час були підприємницькі здібності її працівників.

Ситуацію вдалося поліпшити тільки після докорінної реструктеризації фармацевтичної промисловості та прискореної приватизації фармацевтичних підприємств. У 90-х роках на фармацевтичному ринку України реалізовувалися:

— *препарати інсуліну короткої дії*

Моноінсулін (Monoinsulinum) у флаконах по 5 та 10 мл (40 ОД/мл),  
інсулін Берлін-Хемі «AG» у флаконах по 10 мл (40 ОД/мл),  
інсулін «S.N.C.» у флаконах по 10 мл (40 ОД/мл),  
інсулін Регуляр ілєтин II (Regular illetin II)  
у флаконах по 10 мл (40 ОД/мл),  
інсулрап «SPP»,

інсулін Максирапід «Cho-S»  
у флаконах по 10 мл (80 ОД/мл),  
Хоморап-Пенфіл у картулах по 1,5 мл (150 ОД),  
Актрапід НМ Пенфіл (Actrapid NM Penfill)  
у шприц-ручках по 100 ОД,  
Хоморап-40 у флаконах по 10 мл (40 ОД/мл),  
Хумулін Р (Humulin Regular),  
Актрапід МС, аналог інсуліну  
Хумалог (Humalog)  
у флаконах по 10 мл (40 ОД/мл);

Таблиця 2

Препарати інсулінів вітчизняного виробництва  
на сучасному фармацевтичному ринку України (станом на 01.06.02)

Торгова назва	Форма випуску	Фірма-виробник
<i>Інсулін та його аналоги короткої дії</i>		
Монодар	Розчин для ін'єкцій по 10 мл (400 МО) у флаконах	ЗАТ «Індар»
Хумодар Р	Розчин для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах	»
Фармасулін МК	Розчин для ін'єкцій по 10 мл у флаконах	ВАТ «Фармак»
Фармасулін Н	Розчин для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах (фасування з in bulk фірми Lilly France S.A.)	»
<i>Інсулін та його аналоги середньої тривалості дії</i>		
МК Суінсулін-лонг	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах	ЗАТ «Індар»
Монодар Б	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах	»
Фармасулін Семілонг МК	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл у флаконах	ВАТ «Фармак»
Фармасулін НЛ	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах (фасування із in bulk фірми Lilly France S.A.)	»
Фармасулін Н НР	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах (фасування із in bulk фірми Lilly France S.A.)	»
Хумодар Б	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах	ЗАТ «Індар»
<i>Комбінації інсулінів короткої та середньої тривалості дії</i>		
Фармасулін Н 30/70	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах (фасування із in bulk фірми Lilly France S.A.)	ВАТ «Фармак»
Монодар К15	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (400 МО) у флаконах	ЗАТ «Індар»
Монодар К30	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (400 МО) у флаконах	»
Монодар К50	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (400 МО) у флаконах	»
Хумодар К15	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах	»
Хумодар К25	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах	»
Хумодар К50	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах	»
<i>Інсулін та його аналоги тривалої дії</i>		
МК Суінсулін-ультралонг	Суспензія для ін'єкцій по 10 мл (40 МО/мл) у флаконах	»

#### — препарати інсуліну середньої тривалості дії\*

Хомофан-100 у картулах по 1,5 мл (100 ОД), суспензія інсуліну Семілонг у флаконах по 5 мл (40 ОД/мл), інсулін Семіленте «Cho-S», L-інсулін «S.N.C.», Б-інсулін «S.C.»,	Інсулонг «S.P.P.», інсулін Б, суспензія інсуліну лонг, Ізофан інсулін НМ, Хумулін ленте, Ілетин I ленте, Ілетин НПХ;
--	--

\*Усі препарати інсуліну середньої тривалості дії випускалися у флаконах по 5 та 10 мл (40 ОД/мл).

— препарати інсуліну довготривалої дії:

супензія інсуліну Ультралонг,  
інсулін Ультраленте «Cho-B»,  
інсулін ленте «Cho-B»,  
Ілетин Ультраленте,

Хумулін Ультралонг,  
інсулін ізофаниновий (NPH),  
Хомолонг 40,  
Хомофан 100.

На сьогодні провідними країнами світу виробляється понад 100 комерційних назв різних препаратів інсуліну, багато з яких зареєстровано в Україні (табл. 1). Основними закордонними фірмами — виробниками сучасних інсулінів, що представлені на фармацевтичному ринку України, є «Novo Nordisk», «Lilly France», «Berlin-Chemie».

Донедавна жодна країна СНД не мала досконаліх технологій виробництва інсуліну, у зв'язку з чим свого часу було прийнято рішення про зупинку виробництва «брудних» інсулінів і закупівллю цих препаратів за кордоном. Доцільність випуску інсулінів в Україні широко дебатувалась. Але досвід перших років незалежності, коли хаотично закуповувалися різноманітні види інсуліну багатьох фірм, а звідси — постійні перерви у постачанні, часта вимушена зміна інсулінів та пов'язане з цим виникнення ускладнень, змусили

Таблиця 3

*Сучасна класифікація пероральних гіпоглікемічних засобів*

Група	Міжнародна назва	Торгова назва
<i>Гіпоглікемічні препарати</i>		
Інгібтори α-глюкозидази	Акарбоза Воглібоза Міглітол	Глюкобай
Похідні сульфонілсечовини		Див. табл. 4
Бігуаніди	Буформін Метформін	Адебіт, глібутид, силубін Глікон, глукофаг, діанормет, метфорал, метформін, сіофор
Прандіальні регулятори глюкози (несульфаніламідні інсулінові секретогени)	Фенформін Репаглінід Натеглінід	Діаботин Ново норм Старлікс
Тіазолідиндіони	Розиглітазон Піоглітазон	Авандіа Актос
	Троглітазон*	Ромозин
<i>Перспективні гіпоглікемічні засоби</i>		
Похідні аденоzinу — антагоністи A <sub>1</sub> рецепторів		
Пептидні сполуки (інсулінподібний фактор росту IGF-1; активний фрагмент людського гормону росту hGH тощо)		
Похідні метилпальмоксирату		
Похідні піразину		
Похідні піримідину		
Похідні бензопірану		
Похідні індолу		
Похідні органічних кислот		
Сполуки V <sup>5+</sup> , Cr <sup>3+</sup> , Zn <sup>2+</sup> , Ni <sup>2+</sup> , Mo <sup>6+</sup> тощо		

\*Препарат вилучений з ринку у зв'язку з гепатотоксичністю.

Таблиця 4

Динаміка введення в лікарську практику гіпоглікемічних засобів —  
похідних сульфонілсечовини

Період введення у практику, рр.	Генерація препаратів	Міжнародна назва	Торгові назви, під якими препарат випускається (від введення у практику до наших днів)
1950—1960	Перша	Толбутамід	Бутамід, орабет, ориназа, дирастан
		Карбутамід	Букарбан, ораніл, мідоузол, діаборал
		Хлорпропамід	Діабінез, апо-хлорпропамід, діабеторал
1960—1970	»	Ацетоксамід	Димелор
		Толізамід	Толіназ, толіназе, норгліцин
		Глімідин	Глікодіазин
1970—1990	Друга	Глібенкламід	Антибет, апо-глібурид, бетаназ, ген-гліб, гілемал, глібамід, глібен, глібурид, глібенкламід, глібенкламід AWD, глібенкламід-риво, глібенкламід-Тева, глібл, глітизол, глюкобене, глюкоред, даоніл, діаб-контроль, діанти, маніл, манініл, ново-глібурид, еуглюкон
		Гліпізид	Антидіаб, глібенез, гліпізид, глюкотрол, мінідіаб
		Гліквідон	Глюренорм, беглінор
		Гліклазид	Гліклазид, гліорал, діабрезид, діабест, діабетон, діамірон, медоклазид, предіан
		Гліборнурид	Глутрил
1990—2002	Третя	Глібоксепід	Глібоксепід
		Глімеліпірид	Амарил

ли уряд у 1993 р. прийняти рішення про створення власного виробництва інсулінів.

У 1999 р. ЗАТ «Індар» розпочало виробництво чотирьох препаратів нейтральних свинячих монокомпонентних інсулінів за розробленою в Україні технологією і восьми препаратів людських та свинячих інсулінів за ліцензією фірми «Hoechst». На сьогодні підприємство випускає інсуліни короткої, середньої та довготривалої дії, а також комбіновані препарати інсуліну (табл. 2). Планується розпочати випуск картриджних форм інсуліну, а пізніше — виробництво генно-інженерних інсулінів.

У 2001 р. в рамках Комплексної державної програми «Цукровий діабет» ВАТ «Фармак» спільно з фірмою «Елі Ліллі» розпочало новий проект з виробництва в Україні людських рекомбінантних генно-інженерних інсулінів (табл. 2).

Інсулінозалежний цукровий діабет (ІНЗЦД), що становить 75—90 % усіх випадків захворювань ЦД, характеризується інсуліновою резистентністю та інсуліновою недостатністю, що зумовлює розвиток гіперглікемії [4]. З початку 60-х років ХХ ст. для корекції метаболічних дисфункцій та профілактики ускладнень більшість хворих поряд із спеціальною дієтою та комплексом фізичних вправ використовує пероральну фармакотерапію гіпоглікемічними засобами різних груп (табл. 3).

Нами було вивчено динаміку введення у світову лікарську практику похідних сульфонілсечовини як групи пероральних гіпоглікемічних препаратів, що найбільш широко застосовуються для терапії ІНЗЦД у нашій країні (табл. 4).

## Висновок

Досліджено асортимент лікарських засобів для лікування цукрового діабету в Україні, у т.ч. його динаміка за останніх 50 років.

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. // Сахарный диабет.—1999. — № 1. — С. 24—30.
2. Диагностические критерии и классификация сахарного диабета: Перевод рекомендаций Консультативного комитета по сахарному диабету. — Женева: ВОЗ, 1999.
3. Єфімов А.С., Ткач С.Н. // Ендокринологія. — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 177—184.
4. Листопад А. // Провізор. — 1999. — № 14. — С. 34—38.
5. Львова Л.В. // Там же. — 2001. — № 22. — С. 10—12.
6. Прудіус П.Г., Попова І.А. // Діабет і життя. — 2000. — № 1. — С. 28.
7. Пхакадзе А.Г., Щербак А.В., Лазарев А.П. // Провізор. — 2001. — № 23. — С. 38—39.
8. Указ Президента України «Про комплексну програму «Цукровий діабет» від 21 травня 1999 р. № 545/99.
9. Amos A., McCarty D., Zimmet P. // Diabetes Med. — 1997. — № 14. — Р. 57—85.
10. Dyck B. // Progress in Cardiovascular Nursing. — № 13. — С. 28—31.

Надійшла до редакції 20.09.2002.

### *A.I.Бойко*

#### ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ

##### Сообщение I

##### История вопроса

Исследован ассортимент лекарственных средств для лечения сахарного диабета в Украине, в т.ч. его динамика, за последние 50 лет.

### *A.I.Bojko*

#### WAYS OF MEDICINAL PROVIDE OPTIMIZATION OF THE DIABETES PATIENTS

##### Report I

##### Hystory of the problem

##### SUMMARY

The range of medicines for treatment of diabetes in Ukraine, including his dynamics for the last 50 years is investigated.

## *ШАНОВНІ ДРУЗI!*

*В разі якщо Ви не встигли оформити передплату  
на «ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ» на 2003 р.  
через місцеві відділення зв'язку, звертайтесь до редакції*

*Тел./факс (044) 205-49-19*

*Ми допоможемо Вам вирішити цю проблему!*

**Редакція**

УДК 615.15.92(Борзунов)

## ДО 75-РІЧЧЯ ЄВГЕНА ЄРМОЛАЙОВИЧА БОРЗУНОВА

У грудні 2002 року виповнилося 75 років від дня народження Євгена Єрмолайовича БОРЗУНОВА, доктора фармацевтичних наук, професора кафедри промислової фармакії Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика.

Євген Єрмолайович народився 23 грудня 1927 р. в с. Песковатка Усманського району Липецької області. З 1944 до 1957 року перебував на службі в Радянській Армії на посадах фельдшера, начальника аптеки частини, згодом був слухачем Військового фармацевтичного факультету при Харківському фармацевтичному інституті, працював у Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті. У 1958 р. закінчив Московський фармацевтичний інститут за спеціальністю провізор. З 1967 р. Євген Єрмолайович працює в Київській медичній академії післядипломної освіти спочатку доцентом кафедри технології ліків, а після захисту в 1972 р. докторської дисертації і одержання в 1974 р. звання професора очолював цю кафедру до 1995 р. З 1997 р. по теперішній час він — професор кафедри промислової фармації КМАПО ім. П.Л.Шупика, у створенні якої брав активну участь.

За роки своєї діяльності Є.Є.Борзунов зарекомендував себе як талановитий педагог, дослідник, висококваліфікований фахівець у галузі технології ліків, науковий лідер фармацевтичної справи України.

Професор Борзунов є автором більше як 300 наукових праць, у т.ч. 2 монографій, 12 винаходів, 48 раціоналізаторських пропозицій, 14 учебних посібників. Ним підготовлено 25 вчених — докторів та кандидатів фармацевтичних наук, які працюють у різних країнах світу. Під його керівництвом і учнями його школи у практику медичної промисловості впроваджено понад 40 лікарських засобів, розробка технології та складу яких належить Євгену Єрмолайовичу. Більшість з розроблених препаратів випускається не тільки вітчизняною промисловістю, а і в країнах СНД.

Основним науковим напрямком науково-дослідної роботи професора Є.Є.Борзунова та його школи є таблеткове виробництво. Цей напрямок започатковано у Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті в 1957 р. Науково обґрунтовані професором Є.Є.Борзуновим теоретичні основи таблеттування надали можливість оптимізувати технологічні параметри та обладнання вітчизняного фармацевтичного виробництва.

Є.Є.Борзунов є автором концепції післядипломної підготовки фахівців фармацевтичного сектора України, співавтором програм, навчальних планів та інших методичних матеріалів. Він започаткував принципово нові напрямки циклів з технології ліків (1975—1995 рр.) та промислової фармації (1997 р. і до цього часу).

Видатний вчений, відомий своїми науковими досягненнями та обширною всебічною ерудицією в Україні та багатьох зарубіжних країнах, Євген Єрмолайович Борзунов педагогічно і наукову роботу повсякденно поєднує з громадською дільністю: більше 10 років він очолював Наукове товариство фармацевтів України, а нині є членом редакційної колегії Державної фармакопеї України, «Фармацевтичного журналу», спецради КМАПО ім. П.Л.Шупика тощо.

Великий внесок, зроблений Є.Є.Борзуновим у розвиток практичної охорони здоров'я, був відзначений державою: його нагороджено знаком «Відмінник охорони здоров'я», відзнакою Голови Київської міської державної адміністрації, багатьма почесними грамотами та медалями.

Фармацевтична громадськість України широ вітає дорогого ювіляра і зичить йому здоров'я, щастя, достатку і творчої наслаги.



Колектив фармацевтичних кафедр  
КМАПО ім. П.Л.Шупика  
Учні та друзі  
Редколегія «Фармацевтичного журналу»

## ДО ЮВІЛЕЮ ОЛЕКСІЯ ПАВЛОВИЧА ЛАЗАРЕВА



Олексій Павлович Лазарев народився 27 грудня 1952 р. в с. Мала Данилівка Харківської області. Закінчив Харківський зооветеринарний інститут, аспірантуру за спеціальністю біохімія. Доктор біологічних наук, професор. Нагороджений орденом «За заслуги» 3 ступеня.

Працював науковим співробітником, завідувачем лабораторії біохімії Українського НДІ ветеринарної медицини, потім — у лабораторії прикладних біотехнологій Московського державного університету. З 1993 р. — директор науково-виробничого підприємства. З вересня 1998 р. — голова правління — директор ЗАТ «Індар».

Професор О.П.Лазарев розробив 63 біопрепарати і лікувальні форми для профілактики та лікування хвороб людей і тварин, автор понад 130 винаходів, патентів і ноу-хау. Під керівництвом Олексія Лазарєва введено в дію перше і єдине в Україні інсульнє виробництво — завод «Індар», виготовлені перші вітчизняні препарати інсуліну.

Наш співрозмовник — директор найсучаснішого фармацевтичного підприємства з виробництва інсулінів «Індар»

Олексій Павлович Лазарев, людина яскрава, ініціативна, дійсний професіонал у своїй справі, приводів для зустрічі з яким було декілька.

По-перше, цього року підприємство, яким керує Олексій Павлович, підводило підсумки — три роки роботи на фармацевтичному ринку. Ці три роки далися колективу заводу нелегко. Тим більше значення має визнання, що одержала продукція підприємства — повний спектр препаратів інсуліну, як у нашій країні, так і за кордоном. По-друге, знаменний цей рік і для самого професора Лазарєва — у грудні він відзначив свій п'ятдесятирічний ювілей.

*Олексію Павловичу, скажіть будь ласка, що Ви вважаєте найважливішим досягненням у своєму житті?*

Знаєте, складно відповісти на таке питання одностайно. Коли думаєш про те, що вже зроблено і що ще б хотілося зробити, розумієш — у житті практично немає незначних подій. Важливі і родина, і справа, якою ти займаєшся, і ті люди, що тебе оточують. Я переконаний, що багато що залежить від того, чи вмієш ти з повною віддачею займатися обраною справою. Якщо це так, то що б ти не зробив, усе приносить радість, а головне, наповнює змістом кожну хвилину твоєго життя.

Напевно, зроблено вже немало. Предметом особливої гордості є, звичайно ж, наше підприємство і дружній колектив.

*Яке значення мають для Вас люди, з якими працюєте?*

Я впевнений, що досягти намічених цілей поодинці дуже непросто. Тому так важлива команда однодумців, що здатна генерувати нові ідеї і не боятися труднощів. Керівник же, на мою думку, повинен уміти підтримувати творчу ініціативу. Для мене важливо, що люди, з якими я працюю, розуміють, що на нашему підприємстві немає відмовлення новій ідеї, грамотному фахівцю, розумному партнеру і соратнику.

*Звичайно, ювілей — час підводити визначені підсумки і планувати щось у майбутньому. Скажіть, що Ви чекаєте від завтрашнього дня?*

Мені дуже важливо, щоб мета, заради якої працює наше підприємство, — забезпечити всіх хворих на діабет, яким потрібен інсулін, цим життєво необхідним препаратом, — була досягнута. Я радий, що на сьогодні це можна вважати фактам, який здійснився. А в майбутньому вважаю дуже важливим розвивати підприємство і реалізувати той потенціал, що ми маємо. Переконаний, що з кожним роком асортимент продукції, яка випускається заводом, поповнюватиметься новими сучасними ліками, що принесуть користь людям.

*Олексію Павловичу, за що Ви вдячні долі?*

Гадаю, кожен з нас повинен бути вдячним долі за надану можливість просто жити на Землі і зробити щось для людей, для землі, можливо, і для усього світу в цілому ...

Ось такий він, Олексій Лазарев — людина, яка ніколи не зупиняється на досягнутому та плідно працює заради нашої країни.

Користуючись нагодою, хочемо побажати Олексію Павловичу здоров'я, творчих успіхів, завзятості в досягненні намічених цілей. Нехай завжди поруч з Вами будуть люблячі й улюблені близькі, віддані друзі та колеги, а кожна мить Вашого життя сповнена радістю творчості. Вітаємо з ювілеем!

З повагою  
колектив ЗАТ «Індар»

**АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ,  
ОПУБЛІКОВАНИХ У «ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ЖУРНАЛІ»  
ЗА 2002 РІК**

- Адель Ахмад Халіль Абуюсеф 3(87)  
Алмакаева Л.Г. 5(77)  
Амжад Абу Шарех 5(52)  
Андреєва І.В. 4(78)  
Апазов А.Д. 2(19)  
Атаманюк Д.В. 2(33)
- Бабський А.А. 1(4), 2(3), 3(3)  
Баула О.П. 3(70)  
Безуглий П.О. 5(52)  
Бегунова Н.В. 5(77)  
Біла Н.І. 3(78)  
Білоусов Ю.Б. 6(42)  
Бірюкова Л.М. 4(93)  
Блавацька О.Б. 3(33), 4(24)  
Бобкова Л.С. 4(53)  
Бойко А.І. 6(91)  
Болотов В.В. 1(47)  
Бондар В.С. 1(47), 2(68)  
Братенко М.К. 2(55)  
Бризицький О.А. 1(43)  
Бутилін В.Ю. 2(100)
- Варченко В.Г. 3(63)  
Василишин Р.Я. 3(60), 6(45)  
Ветютнєва Н.О. 1(27), 4(69), 6(21)  
Вишневський І.А. 4(83)  
Вікторов О.П. 4(3), 5(17)  
Власюк С.В. 2(89)  
Вовк М.В. 2(55)  
Войнич В.Е. 4(12)  
Войнич Е.В. 4(12)  
Войнич Л.А. 4(12)  
Волох Д.С. 1(25)  
Вороніна Л.М. 3(87)
- Галій Л.В. 4(31)  
Герасимчук Т.В. 1(61), 2(72), 3(63), 4(69)  
Гладкова Л.В. 5(86)  
Гладух Є.В. 3(92), 4(90), 5(73), 6(57)  
Голос І.Я. 5(25)  
Гонтова Т.М. 6(86)  
Горішній В.Я. 3(56)  
Горохова О.В. 5(52)  
Горохова Т.А. 6(84)  
Гоштинар І.А. 1(25)  
Грачова Л.В. 2(22)  
Гречин П.В. 3(83)  
Григор'єва Г.С. 5(59)  
Григорчук О.Ю. 5(90)  
Гризодуб О.І. 2(72)  
Гриценко О.М. 2(39)  
Грінченко Б.В. 6(80)  
Гром О.Л. 5(25)  
Громовик Б.П. 1(8), 2(33), 3(7), 5(25), 6(13)  
Гудзенко О.П. 4(86)  
Гуревич К.Г. 6(42)
- Давтян Л.Л. 6(60)  
Далецька Н.В. 1(52)  
Данькевич О.С. 5(81)  
Дж.В.Ф. ван Міл 2(15)  
Донченко Н.В. 1(56), 6(71)  
Дочинець Д.І. 4(83)  
Дробаха Н.М. 3(70)
- Дроговоз С.М. 1(43)  
Дульцева О.В. 2(68)
- Ель Ідрісі A. 3(74)
- Жернокльов В.М. 3(74)  
Живора Н.В. 6(53)
- Загорій В.А. 1(4), 2(3), 3(3), 5(8)  
Зайцев О.І. 5(73)  
Заліська О.М. 2(12), 3(11), 6(7)  
Затула Є.І. 5(77)  
Звартая Е.Е. 6(39)  
Зволінська Н.М. 2(72)  
Зіменковський Б.С. 1(38), 4(64)  
Зленко О.Т. 2(59)
- Іванов С.В. 1(71)  
Іванющко В.Л. 6(13)  
Інжен Дуус Нельсен 2(15)  
Ісаєв С.Г. 1(43), 5(63)
- Караєвська Т.Л. 2(89)  
Карлійчук М.А. 5(56)  
Карпов О.І. 6(41)  
Касьян А.О. 2(59)  
Касьян Л.І. 2(59)  
Кацара І.А. 5(12), 6(26)  
Киріenko Д.В. 2(100), 4(23)  
Кисличенко В.С. 3(87), 4(76)  
Кірсанова Т.Г. 2(19)  
Клюєв М.О. 2(45)  
Кобзар А.Я. 2(39)  
Кобзар Н.П. 1(43)  
Ковалъчук Т.В. 2(65)  
Коврей К.Л. 4(73)  
Ковтун Л.І. 4(3), 5(17)  
Коговськ Відмар Т. 4(47)  
Козир Г.Р. 6(53)  
Козлов А.Г. 1(76)  
Койвістолайнен Є.В. 3(43)  
Колошина Н.О. 1(65)  
Колядич О.П. 4(53)  
Конахович Н.Ф. 5(59)  
Коробов В.М. 3(74)  
Коробова О.В. 3(74)  
Король В.В. 3(87)  
Коротаєва М.С. 6(84)  
Кос М. 4(47)  
Косяченко К.Л. 4(83)  
Котенко О.М. 1(27)  
Кошова О.Ю. 1(71)  
Кравець Д.С. 4(86)  
Крамаренко О.П. 1(81)  
Краснікова С.В. 3(78)  
Краснопольський Ю.М. 5(59)  
Красноп'орова А.П. 1(52)  
Крендясова В.Г. 2(65)  
Криворучко О.В. 4(76)  
Крутських Т.В. 5(73)  
Кузьменко І.Й. 2(63), 5(68)  
Кулик Л.С. 2(63), 5 (68)
- Лабусь О. 3(27)  
Лебедєва Л.Т. 1(52)  
Левін М.Г. 2(72)

- Лелека М.В. 5(81)  
 Лесик Р.Б. 1(38), 2(33), 3(56), 4(64), 5(47)  
 Лисак Г.М. 5(3)  
 Літвінова О.В. 5(86)  
 Логвіна І.О. 4(3), 5(17)  
 Мазулін Г.В. 1(65)  
 Мазулін О.В. 1(65)  
 Макаренко О.Г. 1(61), 2(72)  
 Максимкіна Е.А. 3(51)  
 Мальцев В.І. 4(3), 5(17)  
 Маміна О.О. 1(47), 2(68)  
 Мамчур В.І. 2(59)  
 Мартюшова В.М. 4(69), 6(51)  
 Мартяк Р.Л. 6(45)  
 Марченко К.Г. 3(97)  
 Матійчук В.С. 3(60), 6(45)  
 Медведєва Т.В. 1(52)  
 Мейсон Памела 1(32)  
 Мерзлікін С.І. 1(71), 2(84)  
 Мешковський А.П. 5(31), 6(35)  
 Міщенко О.Я. 1(71)  
 Мнушко З.М. 5(3)  
 Могирирова Л.А. 2(65)  
 Моска Дарій 3(27)  
 Моска Діонізій 3(27)  
 Москаленко Л.Г. 5(97)  
 Мусянович Р.Я. 3(74)  
 Набока О.І. 3(87)  
 Науменок Л.Г. 6(76)  
 Нем'ятих О.Д. 4(86)  
 Немченко А.С. 4(31)  
 Нестеренко Л.Л. 3(19)  
 Нектегаев І.О. 3(56), 5(47)  
 Ніколаєвський А.М. 3(78)  
 Новіков В.П. 3(74)  
 Обушак М.Д. 3(60), 6(45)  
 Огороднік В.В. 1(4), 2(3), 3(3), 5(8)  
 Осташук Т.Я. 2(10), 6(30)  
 Павлій О.І. 5(63)  
 Павловський В.І. 2(89)  
 Парновський Б.Л. 2(10, 12)  
 Паршина Н.І. 1(27), 6(21)  
 Паславський В.В. 3(60)  
 Пащенев Д.П. 2(84), 5(73)  
 Пащенєва Р.О. 5(86)  
 Петренко В.В. 2(45)  
 Печерський П.П. 4(83)  
 Півень О.П. 1(20), 3(19), 4(16), 6(3)  
 Пономаренко М.С. 1(4)  
 Пономаренко Т.М. 1(4), 2(3), 3(3), 5(8)  
 Попова Л.В. 2(89)  
 Попович І.Л. 6(80)  
 Почелов І.І. 2(45)  
 Прімозік С. 4(47)  
 Пучина Т.Н. 3(43)  
 Рибачук Д.В. 1(56), 6(71)  
 Роман О.М. 3(56), 5(47)  
 Рябушев М.Б. 5(59)  
 Сахарова Т.С. 2(92)  
 Свєчнікова О.М. 1(43), 5(63)  
 Сейфулліна І.Й. 4(86)  
 Селих Ж.М. 5(3)
- Семенів Д.В. 1(68), 3(94), 5(94)  
 Семеніхіна А.С. 2(63), 5(68)  
 Сербін А.Г. 3(83), 6(86)  
 Сіркова В.К. 3(97)  
 Сидоренко Л.В. 5(52)  
 Сидоренко С.А. 5(68)  
 Сидорчук І.Й. 2(55)  
 Скульська С.В. 2(97)  
 Сліпченко Г.Д. 5(86)  
 Сміт Фолс 5(38)  
 Сорокіна Е.В. 5(81)  
 Соронович І.І. 2(33)  
 Степневська Я.В. 4(73)  
 Стефанов О.В. 4(3), 5(17)  
 Стрілець О.П. 4(90)  
 Субтельна І.Ю. 2(33)  
 Сур С.В. 1(61, 85), 6(64)  
 Ситня М.Л. 1(4), 2(3), 3(3)  
 Тарабара І.М. 2(59)  
 Тарнавський М.М. 6(13)  
 Терешук С.І. 3(27)  
 Терешук Т.О. 3(27)  
 Тетчел Майкл 3(39)  
 Тисячна О.В. 3(63)  
 Титаренко І.П. 2(63), 5(68)  
 Тихонов О.І. 4(78), 5(90), 6(53)  
 Ткач В.І. 4(73)  
 Ткаченко О.Ю. 4(76)  
 Толочко В.М. 5(12), 6(26)  
 Трохимчук В.В. 1(52)  
 Троцько Н.Я. 1(38).  
 Трубчик Т.М. 2(3)  
 Українець І.В. 5(52)  
 Фізор Н.С. 1(25)  
 Філіпенко Т.А. 3(78)  
 Флюнт І.С. 6(80)  
 Фурса М.С. 6(84)  
 Хворост О.П. 3(83), 6(86)  
 Хим'як В.Ф. 6(13)  
 Хмелевська С.С. 5(25)  
 Циганок Л.П. 4(73)  
 Цуркан О.О. 2(65), 4(53)  
 Чорноус В.О. 2(55)  
 Чуєшов В.І. 1(56), 6(71)  
 Чухрай І.Л. 5(25)  
 Шеллі М. Степанюк 5(38)  
 Шеферд Анжела 3(39)  
 Широкова І. 4(50), 5(42)  
 Шматенко О.П. 1(52)  
 Шугальова М.В. 2(19)  
 Шербак О.В. 6(88)  
 Шербак С.О. 2(100), 4(93)  
 Юрченко О.В. 2(7), 3(33)  
 Юхно Г.Д. 1(52)  
 Яковleva Л.В. 2(92)  
 Яковleva О.О. 3(97)  
 Яковлев С.В. 1(35)  
 Ямamoto Н. 2(18)  
 Ярко Н.Б. 5(25)  
 Ярних Т.Г. 5(81)

# 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

# СОННАТ®-КМП

Реєстраційне посвідчення № Р.03.01/02941 від 30.03.01

- лікування всіх типів безсоння
- доведена клінічна ефективність
- за безпечністю аналогічний  
гербалічним препаратам
- доступний за ціною

*Здоровий сон  
у Ваших руках*



**БАТ “КІЇВМЕДПРЕПАРАТ”**

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139,

тел./факс: (044) 216-3184, 216-1474.

E-mail: sales@kievmedpreparat.com

[www.kievmedpreparat.com](http://www.kievmedpreparat.com)