

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

З Днем

Перемоги!



2 · 2005



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), **О.П. ВІКТОРОВ**, д-р мед. наук, професор (заступник головного редактора), **В.П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ**, д-р фармац. наук, чл.-кор. НАН України (заступник головного редактора), **О.М. ГРИЦЕНКО**, д-р фармац. наук, академік МАІ, **Б.П. ГРОМОВИК**, канд. фармац. наук, **Ю.І. ГУБСЬКИЙ**, д-р мед. наук, академік УАНП і НАН України, **С.І. ДІХТАРЬОВ**, д-р фармац. наук, **С.М. ДРОГОВОЗ**, д-р мед. наук, **В.А. ЗАГОРІЙ**, д-р фармац. наук, професор, **Б.С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ**, д-р фармац. наук, академік АТК України, **Р.С. КОРІТНЮК**, д-р фармац. наук, академік МАІ, **В.П. КУХАР**, д-р хім. наук, академік НАН України, **В.І. ЛИТВІНЕНКО**, д-р хім. наук, чл.-кор. ІА України, **М.О. ЛОЗИНСЬКИЙ**, д-р хім. наук, академік НАН України, **Н.П. МАКСЮТИНА**, д-р хім. наук, **Н.Ф. МАСЛОВА**, д-р біол. наук, **І.І. МАТІЙЧИН**, **І.Ф. МЕЩИШЕН**, д-р біол. наук, **Н.І. М'ЯКУШКО** — відповідальний секретар, **І.М. ПЕРЦЕВ**, д-р фармац. наук, **М.С. ПОНОМАРЕНКО**, д-р фармац. наук, академік МАІ (заступник головного редактора), **В.В. ПОСТОЛЬНИК**, **В.В. РУДЕНКО**, **К.М. СИТНИК**, д-р біол. наук, академік НАН України, **О.В. СТЕФАНОВ**, д-р біол. наук, чл.-кор. АМН України, **О.І. ТИХОНОВ**, д-р фармац. наук, академік АНТК України, **В.Д. ЧЕРЕДНИЧЕНКО**, канд. фармац. наук, **В.П. ЧЕРНИХ**, д-р хім. та д-р фармац. наук, чл.-кор. НАН України (заступник головного редактора),

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Н.О. ВЕГЮТНЕВА, 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. ЛАЗАРЄВ**, д-р біол. наук, **А.П. ЛЕБЕДА**, канд. с.-г. наук, **М.О. ЛЯПУНОВ**, д-р фармац. наук, **І.А. МАЗУР**, д-р фармац. наук, **О.Ю. МАКОВЕЦЬКА**, д-р фармац. наук, **Ф.І. МАМЧУР**, д-р мед. наук, **Б.Л. ПАРНОВСЬКИЙ**, д-р фармац. наук, **В.В. ПЕТРЕНКО**, д-р фармац. наук, **Ю.В. ПІДПРУЖНИКОВ**, д-р фармац. наук, **В.І. ПРОКОПІШИН**, д-р фармац. наук, **О.І. РУДЕНКО**, **В.П. СОБОЛЕВСЬКИЙ**, **А.Л. СЯТИНЯ**, **В.В. ТРОХИМЧУК**, д-р фармац. наук, професор, **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



ШАНОВНІ ДРУЗІ!

**Триває передплата
на «ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»
на 2005 рік.**

**Індекс журналу — 74522
Передплату можна здійснити через:**

- ◆ **Місцеві відділення зв'язку**
- ◆ **Редакцію журналу, тел./факс (044) 205-49-19**
- ◆ **АТЗТ «Самміт», тел./факс (044) 280-94-25, 280-17-42**
- ◆ **ТОВ НПП «Ідея», тел./факс (044) 568-57-15**

Редакція



ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 2

Двомісячний
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.

БЕРЕЗЕНЬ–КВІТЕНЬ

2005 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

ЗМІСТ

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

Громовик Б.П. Дослідження етапів становлення вітчизняної фармацевтичної логістики.	3
Повідомлення І.....	
Мнушко З.М., Лисак Г.М. Дослідження стану підготовленості фармацевтичних підприємств України до впровадження системи стратегічного управління розвитком підприємства.....	16
Гудзенко О.П., Толочко В.М., Барнатович С.В. Аспекти фармацевтичного ринку антисептичних лікарських засобів вітчизняного виробництва.....	22
Мнушко З.М., Шолайко Н.В., Волох Д.С. Фактор якості товарів, робіт та послуг у процесі тендерних закупівель.....	26
Фармакоекономіка	
Заліська О.М. Формування і розвиток методології фармакоекономіки як науки.....	28

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КАДРИ

Слабий М.В., Парновський Б.Л., Заліська О.М. Аналіз динаміки фармацевтичних кадрів в Україні за 1993–2004 роки.....	34
Загорій В.А., Носенко О.А., Хименко С.В., Дьякова Л.Ю. Організаційне проектування структури управління персоналом фармацевтичного підприємства.....	38

КОНГРЕСИ. З'ЄЗДИ. КОНФЕРЕНЦІЇ. СЕМІНАРИ

Прес-брифінг «Медичні препарати для дітей: вимоги, особливості, інформованість споживачів».....	42
---	----

ЮВІЛЕЙ

До 80-річчя Ніни Павлівни Максютіної.....	45
З нагоди ювілею провізора вищої категорії Володимира Васильовича Семенюка.....	47
Віктору Васильовичу Трохимчуку – 50 років.....	48

ДО ПИТАННЯ ОЗДОРОВЛЕННЯ НАСЕЛЕННЯ, ЩО ПОСТРАЖДАЛО ВНАСЛІДОК ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ

Бебешко В.Г., Сиваченко Т.П., Єлагін В.В., Кравченко В.І., Турчин В.І., Чикалова І.Г., Андрійчук В.В. Профілактика ендемічного зоба у дітей, які проживають у регіонах низькоінтенсивного випромінювання та йодної недостатності.....	50
--	----

ОГЛЯДИ

Посохова К.А., Вікторов О.П. Побічна дія антибіотиків аміноглікозидів: сучасний погляд на проблему.....	57
---	----

КОЖНІЙ ЖІНЦІ ДОБРА ПОРАДА

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ	
Голота С.М., Владімірська О.В., Лесик Р.Б. β -Ароїлакрилові кислоти — перспективні реагенти для синтезу нових біологічно активних арил- та гетерилзаміщених 4-тіазолідонів.....	71
Бондаренко Н.Ю., Бляжеєвський М.Є. Кількісле визначення кофеїну хемілюмінесцентним методом в лікарських формах.....	75
Малиновська С.А., Гладух Є.В., Зайцев О.І. Порівняльне вивчення фізико-хімічних властивостей елагової кислоти та альтану.....	80





<i>Карамавров В.С., Кисличенко В.С., Мартинов А.В.</i> Дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей нативного і модифікованого глюкорибіну.....	83
<i>Маміна О.О., Болотов В.В.</i> Хіміко-токсикологічний аналіз пентоксифіліну із застосуванням похідної спектрофотометрії.....	87
<i>Ковтун В.П., Шкроботько П.Ю., Фурса М.С.</i> Газохроматографічне дослідження легкоплавкої фракції жиру з суміші відходів переробки свійської птиці.....	92
<i>Федін Р.М., Мороз К.А.</i> Обґрунтування складу і технології пародонтальної пасти «Мірапен Дента».....	93
<i>Фрич Н.І., Вівчарук Л.М., Мізюк Р.М., Куровець Л.М., Куцик Р.В.</i> Вивчення протимікробної активності рослин родини Вересові (Ericaceae Juss.).	97

До відома авторів!

**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, Державна служба лікарських засобів та виробів медичного призначення, Національний фармацевтичний університет, Державний науковий центр лікарських засобів*

Розрахунковий рахунок журналу: Державне спеціалізоване видавництво «Здоров'я», ЗКПО 02473139 Печерське відділення Київської міської філії АКБ «Укросоцбанк», р/р 26000026432131, МФО 322012. На видання журналу «Фармацевтичний журнал».

01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б. Тел. 486-18-29.

Фармацевтичний журнал № 2, березень—квітень, 2005. 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. 486-18-29.

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

Здано до набору 23.03.2005. Підписано до друку 20.04.2005. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 10,62. Зам. 5-751.

Адреса редакції: 04112, Київ-112, вул. Дорогожицька, 9, кім. 47. Тел./факс 205-49-19.
ЗАТ «ВІПОЛ», ДК № 15, 03151, Київ-151, вул. Волинська, 60.

УДК 615.014:658.7

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

Одеський державний медичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕТАПІВ СТАНОВЛЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ЛОГІСТИКИ

ПОВІДОМЛЕНИЯ

Постановка проблеми

Постійна динаміка підприємницького середовища змушує фармацевтичні організації постійно адаптуватися до навколоїшніх змін, вишукуючи резерви у підприємницькій діяльності та нові шляхи досягнення конкурентних переваг. Значною мірою це залежить від можливості використання сучасних управлінських теорій, зокрема фармацевтичної логістики.

Слід зазначити, що у світовій практиці широкому визнанню логістики передували етапи виникнення і кристалізації концепції, її експериментального впровадження і підтвердження наукової гіпотези, перегляду пріоритетів наукової теорії, значні техніко-технологічні її зміни, подальша інтеграція логістики на основі комплексного підходу та ідеології раціональності [42]. Разом з тим питання еволюції елементів логістики щодо фармацевтичної галузі розглянуті недостатньо, що і зумовило постановку проблеми даного дослідження.

Аналіз останніх публікацій і досліджень

Результати попередніх досліджень дозволили охарактеризувати динаміку вітчизняної фармацевтичної галузі на перших двох етапах розвитку логістики.

Показано, що для етапу виникнення і кристалізації концепції логістики (1956—1965 рр.) були характерні такі основні ознаки [13]:

— опрацювання методичних основ визначення потреби в медикаментах до 1980 р., обґрунтованих норм оборотності товарів і товарних запасів в аптеках і на аптечних складах різних типів та категорій для окремих регіонів;

— логістизація виробництва лікарських засобів шляхом комплексного використання більш дешевої сировини, мінімізація витрат ручної праці та витрат на пакувальні процеси, оптимізація географічного розміщення нових підприємств, організовування дослідно-нароблювальних цехів, будівництво спеціальних корпусів для утилізації відходів, а також виробництво на фармацевтичних фабриках ліків за результатами вивчення частоти повторення екстемпоральної рецептури;

— виробництво нових лікарських засобів у перший рік впровадження обсягом 125—150 % до виявленої середньорічної потреби з урахуванням часу перебування готової продукції на шляху від заводу до аптечних складів, а також необхідності утворення перехідних залишків на складах і в аптеках для забезпечення не тільки покриття потенційного попиту, але й утворення перехідних залишків для безперебійного постачання новими препаратами;

— удосконалення діяльності аптечних складів шляхом кільцевого завезення фармацевтичних товарів, організовування «цитових» відділів для більшої оперативності постачання ліками, впровадження методу попереднього розфасування лікарських засобів у масі «ангро» та використання контейнеризації;

— зростання ролі центральних районних аптек, а у великих містах — міських кущових аптек у постачанні аптечної мережі регіонів;

- локалізація роздрібної аптечної мережі, тобто розміщення в містах спеціалізованих аптекарських магазинів у найбільш відвідуваних місцях; нових аптек поблизу лікарень і поліклінік, а в разі великих поліклінік — безпосередньо в будинку, в якому вони розміщені; відкриття аптек при сільських медико-санітарних частинах, при пологових будинках, у великих відділеннях радгospів та бригадах колгоспів; аптечних пунктів першої групи або аптечних кіосків — при поліклініках і дільничних лікарнях з невеликим обсягом роботи; аптечних пунктів другої групи — при амбулаторіях і фельдшерсько-акушерських пунктах; використання пересувних аптечних кіосків для обслуговування сільського населення;
- спеціалізація лікарського обслуговування стаціонарних хворих шляхом створення міжлікарняних госпрозрахункових аптек у великих містах;
- організування при великих поліклініках продажу предметів санітарії та гігієни для хворих без продавців, а в аптеках — самообслуговування населення деякими безрецептурними препаратами і виробами медичного призначення, використання розносної форми торгівлі в мікрорайонах великих міст;
- розвиток систем попереднього замовлення і доставки ліків додому, організування в найбільших містах «швидкої фармацевтичної допомоги», впровадження в аптечну мережу і лікувально-профілактичні заклади торгових автоматів, відкриття в аптеках пунктів прокату виробів медичного призначення, впровадження методу безрецептурного відпуску ліків у кабінетах поліклінік та методу безрецептурного обслуговування хворих вдома медичними працівниками;
- упровадження безвідмовного методу обслуговування хворих.

У свою чергу, етап упровадження експериментальної концепції логістики (1966—1970 рр.) характеризувався [14, 15]:

- впровадженням автоматизованої системи управління в медичну галузь промисловості;
- пильною увагою до внутрішньоаптечної фасовки промислової продукції, організацією цехів при галеново-фасувальних виробництвах аптекоуправлінь з виготовлення стерильних ліків великої розфасовки;
- розробкою адаптованої до ЕОМ методики матричної оптимізації розподілу фондів* аптечних управлінь між заводами-постачальниками;
- пропозицією економічно обґрунтованих нормативів товарних запасів для аптечних складів при підвищенні нормативів для аптечної системи в цілому;
- алгоритмізацією функцій аптечних складів з постачання аптек, а також розробкою раціональної структури складів залежно від обсягу їх роботи;
- розвитком мережі прообразів логістичних центрів (міжлікарняних і дрібнооптових аптек), а також спеціалізацією роздрібної реалізації ліків;
- пропозицією різних форм та методів наближення лікарської допомоги до сільського населення;
- розробкою на підставі лінійного програмування математичної моделі для обґрунтування схем розміщення аптечної мережі в сільській місцевості;
- розробкою рекомендацій з раціональної організації зберігання та розміщення товарів у матеріальних кімнатах і залах обслуговування аптек;
- обґрунтуванням показників рівня сумарних витрат обігу аптек залежно від обсягу їх роботи.

*Фонди — обсяг продукції, який централізовано виділяється фармацевтичною промисловістю конкретному аптекоуправлінню, з назвою заводів-постачальників, найменуванням товару, кількості на рік і в розрізі кварталів. При цьому лікарські засоби та вироби медичного призначення могли виділятися аптекоуправлінням залежно від можливостей промисловості в заявлених кількостях або (при недостатніх обсягах виробництва) за коефіцієнтами розподілу.

Невирішенні частини загальної проблеми

Наведений вище аналіз показує, що на сьогодні не висвітлені питання подальших етапів розвитку фармацевтичної логістики в Україні, і підтверджує необхідність такого дослідження.

Формулювання мети статті

З огляду на вищезазначене метою нашої роботи було вивчення характерних ознак становлення вітчизняної фармацевтичної логістики з 1971 р. до наших днів включно. Для цього проведений наукознавчий аналіз трьох журналів фармацевтичного профілю: «Фармацевтичного журналу», журналу «Фармация» та «Химико-фармацевтического журнала».

Ми усвідомлювали, що розглянути всю глибину зародження елементів логістики у вітчизняній фармації неможливо, але висвітлити найістотніші з них, на нашу думку, було цілком доступним.

Виклад основного матеріалу

Характерні ознаки вітчизняної фармацевтичної галузі на етапі зміни пріоритетів логістики (1971—1979 рр.)

Період дослідження, як і попередні, характеризувався тим, що фармацевтична промисловість не задовольняла потребу в низці важливих і широко застосовуваних в медицині препаратів і виробів медичного призначення. Великі недоліки були в плануванні виробництва нових ліків, оскільки вони, як правило, випускалися нерівномірно, в кінці планового року, з короткими термінами придатності і високою собівартістю [67].

Систематичними були зриви поставок лікарських засобів фармацевтичними виробниками, слабо проводилася у регіонах спільна робота аптекоуправлінь і органів охорони здоров'я з правильного і раціонального розподілу наявних лікарських засобів, а також використання бюджетних асигнувань, які виділялися на придбання медикаментів. Допускалися серйозні прорахунки і помилки у визначені потреби при складанні заявок на лікарські засоби, недостатнім був контроль за реалізацією виділених фондів, аптечні управління не домагалися чіткості й оперативності у плануванні завозу медикаментів, своєчасного їх доведення до аптечних і лікувально-профілактических закладів [27, 29].

Це нерідко призводило до відмовлень у відпуску населенню препаратів, які промисловість поставляла в достатніх кількостях, і нагромадження необґрунтованих великих запасів окремих препаратів на аптечних складах. В останньому випадку відбувалися списання значної кількості ліків внаслідок закінчення термінів їх придатності [11]. Все це змушувало проводити перерозподіл товарних залишків між окремими областями і в межах окремих областей [32].

Проте з погляду логістики мала місце і низка позитивних елементів. Так, у фармацевтичній промисловості проводилися роботи з удосконалення технології, механізації та автоматизації виробничих процесів, скорочення термінів впровадження нових лікарських засобів [39], здійснювалося нормування енергетичних ресурсів [60] та оптимізація управління запасами матеріалів і сировини [4]. В останньому випадку були запропоновані математичні методи аналізу і нормування запасів, які дозволяли кількісно оцінити запаси і зменшити їх необґрунтоване збільшення на підприємстві [51].

Для оптимізації розподілу виділених фондів і прикріplення постачальників до споживачів використовувалася матриця найкоротших відстаней між основними виробниками і центральними аптечними складами аптекоуправлінь. Критерієм оптимального прикріплення була мінімізація обсягу перевезень, тобто

$$\sum c \cdot m \rightarrow \min ,$$

де c — відстань перевезень,

m — кількість продукції, яка поставляється кожним постачальником [31].

Активно розроблялась автоматизована система управління (АСУ) в медичній промисловості, яка включала галузеву АСУ та АСУ підприємств [34].

З цією метою була запропонована структура кодів хіміко-фармацевтичної продукції, виробів медичної техніки та виробів з медичного скла і пластмас. Перший код був десятирозрядним — дві перші цифри позначали код класу, третя — код підкласу, четверта — код групи, п'ята — підгрупи, шоста — код виду, дві наступні — код порядкового номера різновидності, дві останні — код лікарської форми [37]. Для виробів медичної техніки код теж був десятирозрядним — дві перші цифри позначали клас виробу, дві наступні — номер групи, ще дві — номер підгрупи, чотири заключні — порядковий номер виробу у підгрупі. Для виробів з медичного скла і пластмас код був восьмирозрядний. При цьому кожні дві цифри позначали клас виробу, вид виробу, марку скла, місткість (типорозмір) і тип виробу [33].

У системі аптекоуправління виготовлення ліків здійснювало 27 фармацевтичних фабрик. Їх функціонування диктувалося економічною (вважаємо — логістичною) доцільністю, оскільки основна продукція виготовлялася з місцевої сировини і реалізовувалася на місцях. Крім того, фармацевтичні фабрики з їх маломістким обладнанням порівняно з хіміко-фармацевтичними заводами були більш пристосовані до випуску галенових препаратів великої номенклатури та малого тоннажу і готових ліків малими серіями. До того ж, фармацевтичні фабрики, будучи підпорядковані аптекоуправлінням, у будь-який час могли виготовляти ті ліки, в яких виникала додаткова потреба, зокрема за часто повторюваними прописами [1, 66].

Фармацевтичні фабрики забезпечувалися новим технічним устаткуванням: реакторами з механічними мішалками, універсальними фасувальними машинами, станками для закочування ковпачків на флаконах, пересувними мішалками, збірниками, мірниками тощо. Впроваджувалися контейнери для виготовлених готових ліків, механізмами подача води трубопроводами тощо, монтувалися стаціонарні потокові лінії за схемою реактор→фільтрація→трубопровід→приймальна місткість→фасувальна машина→конвеер, завдяки чому було ліквідовано 4—5 зайвих операцій. Поліпшувалося зовнішнє оформлення і пакування продукції внаслідок централізованого друкування і постачання фабрик багатоколірними етикетками та коробками [1, 22].

Для удосконалення управління фармацевтичними фабриками впроваджувався один із стандартів фармацевтичного управління — комплексна система управління якістю. Її принципами були [25]:

- плановість підвищення якості;
- економічне, матеріальне і моральне стимулювання підвищення якості продукції, роботи колективів та виконавців;
- використання загальних закономірностей теорії системи управління;
- чітке встановлення функцій управління якістю на всіх етапах створення і споживання продукції;
- базування нормативних основ управління на державній системі стандартів;
- системний підхід до організаційно-політичної роботи по створенню в колективі «клімату якості».

Щодо оптової фармацевтичної ланки, то констатувалася відсутність науково обґрунтованого раціонального порядку проходження вимог і виготовлення замовлень, а також організації робіт на аптечних складах [65]. Більшість аптечних складів дотримувалися технологій роботи, поданих на схемі 1.

Окремі аптечні склади запроваджували нову форму виписування медикаментів аптеками міста, де знаходиться склад. Для цього за графіком двічі на місяць на аптечний склад запрошувалися завідувачі 20—30 аптек, де завідувачі

Схема 1

Основні технології виконання замовлення аптечними складами

Джерело: опрацювання власне на підставі [6, 12]



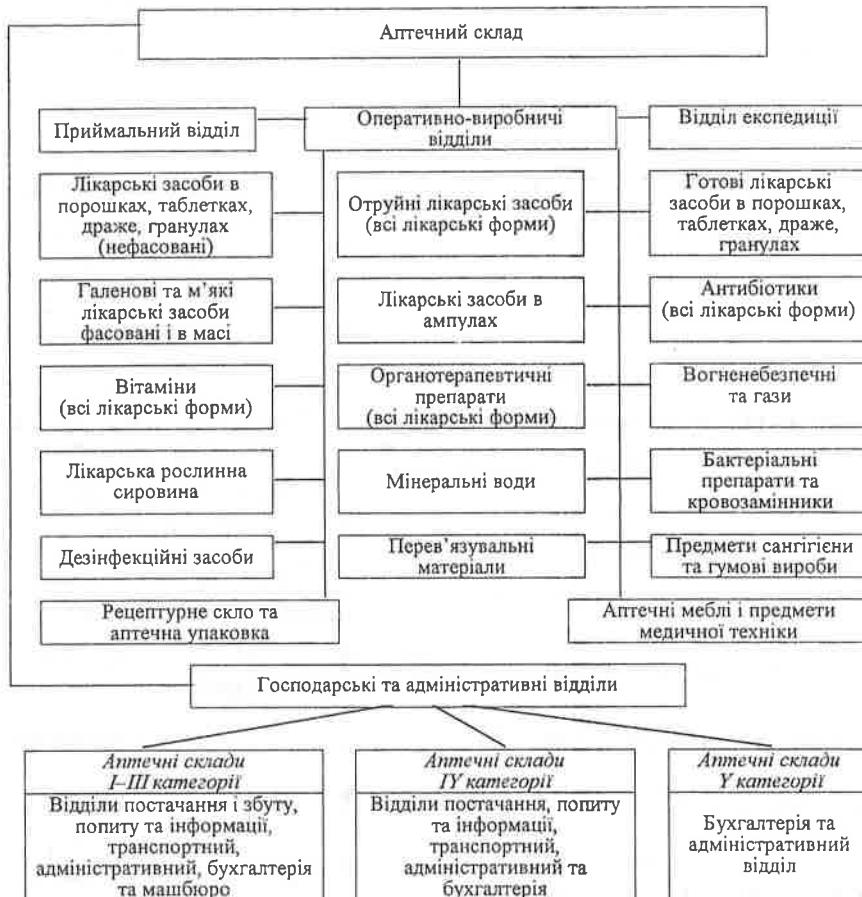
відділами складу інформували присутніх про наявну в їх підрозділах продукцію. Виходячи з потреб аптек, їх завідувачі вписували необхідні ліки в необхідній кількості, що заощаджувало час як аптечних фахівців при вписуванні замовлення, так і працівників аптечного складу при їх коректуванні [43, 44].

На основі вимог раціональної структури й організації підприємств розроблена організаційна структура аптечних складів, в основу якої покладено розподіл лікарських засобів та виробів медичного призначення на 17 заявочних груп залежно від фізико-хімічних та фармакологічних властивостей, особливостей їх застосування та відпуску. Крім оперативно-виробничих, на складах запропоновано організувати також господарсько-адміністративні відділи (схема 2) [7].

Схема 2

Запропонована організаційна структура аптечного складу

Джерело: опрацювання власне на підставі [7]



Одним з найважчих моментів в організації централізованого постачання аптек був вибір доцільних маршрутів поставки, які дозволяли б не тільки оперативно здійснювати перевезення, але і скорочувати до мінімуму витрати часу і обігових коштів, раціонально використовувати транспорт. Централізоване постачання пропонувалося здійснювати за допомогою лінійних, а ще краще — кільцевих маршрутів з використанням теорії графів. Укладання кільцевого маршруту починали з визначення найкоротших в часовому вимірі відстаней між окремими пунктами поставки. Другий етап маршрутизації полягав у матричному аналізі цих відстаней. При цьому в кожному рядку матриці вибирали константу приведення — мінімальну величину, яку замінювали на нуль. Загальна сума констант приведення за строками і за стовпцями являла собою нижню межу оптимального вирішення проблеми, оскільки жоден з варіантів маршрутизації не може бути коротшим, ніж вказаній. Далі за методом розгалуження будували кільцевий маршрут. Пошук здійснювали доти, поки одне з розгалужень дозволяло знайти такий маршрут, який був кращий, ніж інші [56].

Показано, що міжрайонні аптечні склади, яких було в Україні вісім, одержували товари не від постачальників, а від обласних аптечних складів. Проте така технологія просування тільки сповільнювала товарорух, збільшувала кількість відділів і працівників аптечних складів і в цілому затримувала одержання замовлень аптеками на 10—20 днів. Вважалося, що від ліквідації цієї ланки поліпшиться оперативність медикаментозного забезпечення аптечної мережі [65].

На аптечних складах здійснювалася механізація вантажно-розвантажувальних робіт шляхом застосування підйомників для вертикального переміщення вантажів, транспортерів для розвантаження і навантаження мінеральної води, монорельсу з електроталлю для переміщення контейнерів, уніфікованого візка для підбирання із стелажів замовленої продукції і укладання її у спеціальні контейнери, полегшених алюмінієвих ящиків-контейнерів, електротельферів для подачі контейнерів [9, 37, 43]. Запропонований підіймальний пристрій, змонтований в кузові автофургона, до складу якого входить ручний шестерений таль і двотаврова балка. За його допомоги заощаджувалося 540 машино-годин на рік [57, 58]. Механізація з використанням ящикового піддону для транспортування і штабелювання мінеральної води уможливила скорочення витрат людино-годин у три рази [59].

Вказувалося на невіправданість і нераціональність організації при аптечних складах фасувальних відділів, оскільки значний обсяг складських фасувальних робіт був зумовлений надходженням від фармацевтичних виробників продукції у великій упаковці як за масою, так і за кількістю, що не відповідала вимогам аптек [65]. Додаткові фасувальні роботи були наслідком неякісної упаковки (тонкий картон, нитки замість шпагату). Проте попередньо на аптечних складах фасувалася незначна частина продукції. Переважний її обсяг припадав безпосередньо на період комплектування продукції за замовленнями аптек [8].

Вивчення практики фасування ліків на 36 обласних аптечних складах різних категорій показало, що:

- сухих лікарських засобів було перефасовано 46 % від відпущені номенклатури, що за масою становило 33 %, за вартістю — 31 % їх річного відпуску аптекам і лікувально-профілактичним закладам;

- рідких лікарських засобів було перефасовано 51 % від номенклатури (відповідно 27 і 26 % за масою і вартістю).

Най масовішими ваговими одиницями фасовки були упаковки по 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 5 і 10 кг. Вони становили 75 % стосовно сухих препаратів і 48 % щодо рідких лікарських форм. Заводські упаковки готових лікарських засобів було запропоновано формувати по 10, 20, 50 і 100 штук. Таблетки в конвалютах доцільно пакувати в упаковки по 50 штук. Була обґрунтована необхідність стандартизації упаковок за масою упакованих ліків, які користуються стійким попитом аптек і лікувально-профілактичних закладів, за формою і видом з урахуванням складської техніки зберігання і внутрішньоскладського переміщення.

Було виявлено, що кожний препарат або його лікарська форма мали в середньому три різновидності фасовки, дозувань або упаковок. Часто один і той самий фармацевтичний виробник випускав один і той же препарат в різних варіантах упаковки. Пропонувалася уніфікація шляхом виключення застарілих і малоєфективних препаратів-аналогів, а також скорочення та уніфікація різних варіантів фасовки, дозування та упаковки. Форма випуску препарату повинна встановлюватися з урахуванням курсу лікування [50].

На основі вивчення виробничої роботи аптек, що обслуговували лікувально-профілактичні заклади, обґрунтована необхідність передачі виготовлення ліків за часто повторюваними прописами укрупненному виробництву. Пропонувалися раціональні розміри фасовок ліків, специфічних для аптек лікувально-профілактичних закладів: для таблеток — 20, 30, 50 штук, мазей — 50, 100, 200, 500 г, рідин — 100, 200, 500 мл, порошків і присипок — 30, 50, 100 г. Таблетки пропонувалося випускати в упаковках типу сервак, мазі — в тубах [45, 46].

На підставі аналізу виробничої роботи великих міжлікарняних аптек промисловості були рекомендовані розміри фасовок для вати (250, 500 г), марлі (10, 20, 50 м), клейонки і пластика (по 10 м) [2].

За умови дотримання промисловістю запропонованих рекомендацій на аптечних складах і в аптеках стало б можливим значне вивільнення часу від невластивої їм роботи щодо перефасовки, за рахунок чого можно було б прискорити виконання замовлень [54].

На підставі пропозицій аптечних працівників фармацевтична промисловість одночасно з вимогами щодо поліпшення зовнішнього вигляду упаковки висувала б нові вимоги, пов'язані з транспортуванням продукції, зокрема малогабаритність, зниження маси, міцність, підвищення коефіцієнта використання об'єму [70].

Вивчення виробничого процесу міжлікарняних аптек показало, що в більшості з них шляхи руху вимог на ліки і виготовлених лікарських засобів перехрещувалися, що пояснювалося невдалим плануванням приміщень аптек. Був опрацьований раціональний взаємозв'язок виробничих приміщень, що ґрутувався на забезпеченні послідовності ходу технологічних процесів, включаючи зворотний рух сировини, напівфабрикатів, готових лікарських форм. Раціональне розташування виробничих приміщень передбачало також ізоляцію процесів, що супроводжуються порушенням санітарно-гігієнічних вимог, і робіт, для виконання яких необхідні особливі умови [45].

Відбулося відмовлення від зведеного по лікувально-профілактичному закладу замовлення, що вимагало великих затрат праці медсестер. Замість цього головна медсестра лікарні здавала представнику аптеки вимоги за кількістю відділень (кабінетів) [55].

Вважалося, що у великих міських та центральних районних аптеках повинна бути забезпечена постійна наявність усього асортименту лікарських засобів, що є на аптечному складі, в інших аптеках, їх філіалах і аптечних пунктах — обов'язкового асортименту ліків [64].

Встановлено, що для об'єктивнішого та обґрунтованішого планування товарних запасів слід брати до уваги шляхово-транспортні умови і відстань аптек від аптечних складів. Для визначення підвідомчими аптеками планового нормативу товарних запасів у днях була запропонована формула [16]

$$Hg = \frac{A}{\sum Ti} \cdot K,$$

де Hg — норматив товарних запасів у днях для аптеки g ;

A — планова сума нормативів товарних запасів у сумі, встановленій для всіх аптек (без аптечних складів);

$\sum Ti$ — умовний одноденний товарообіг усіх аптек;

K — коефіцієнт, який характеризує шляхово-транспортні умови і віддаленість аптеки від аптечного складу (табл.).

Коефіцієнти для розрахунку нормативів товарних запасів аптекам залежно від шляхово-транспортних умов і відстані від аптечних складів [16]

Відстань	Шляхи		
	з твердим покриттям	змішані	грунтові
Аптеки в містах, де є аптечні склади	1	—	—
Аптеки, розміщені від складу на відстані			
до 25 км	1,1	1,3	1,5
від 26 до 50 км	1,2	1,4	1,6
від 51 до 100 км	1,3	1,5	1,7
від 101 до 200 км	1,4	1,7	1,9
від 201 до 300 км	1,45	1,8	2,0
понад 301 км	1,5	2,0	2,5

Як диференційований метод управління багатопродуктовими запасами вперше був охарактеризований АВС-аналіз. Проте неправомірно констатувалося, що для планування запасів лікарських засобів його застосовувати не можна, оскільки лікарські засоби широкого спектра дії необхідно розбити на групи взаємозамінних препаратів, для яких управління запасами пропонується здійснювати у перерахунку на характерного представника групи, яку розглядали як один продукт. Наводився критерій, яким варто керуватися при управлінні запасами медикаментів, у вигляді мінімуму сумарних затрат, пов'язаних зі зберіганням, транспортуванням і списуванням протермінованих ліків, при заданому обмеженні на ймовірність дефіциту. При цьому авторами пропонувався математичний висновок формули оптимального розміру виконання замовлення за Вільсоном, не позначаючи авторство останнього [52].

За аналогією АВС-аналізу здійснювалося управління запасами ліків у відділі готових лікарських засобів аптеки. Для цього на підставі даних щодо надходження товару та його залишку за даними двох інвентаризацій встановлювали величину витрачання кожного препарату за день. Потім весь асортимент товару поділяли на 21 групу залежно від величини витрачання (попиту). У перші 10 груп увійшли препарати, для яких попит становив до 100 од. на день з інтервалом між групами 10 од. У подальші 9 груп включалися медикаменти з денною реалізацією від 100 до 1000 од. та інтервалом між групами 100 од. Заключні групи становили препарати з попитом від 1000 од. і вище та інтервалом 1000 од. Для розрахунку умовного коефіцієнта попиту середньоденну реалізацію кожної групи ділили на попит першої групи. Опрацьована класифікація препаратів сприяла поліпшенню розміщення і визначення запасу їх на робочому місці залежно від величини коефіцієнта попиту [5].

Беручи до уваги велику номенклатуру лікарських засобів у відділах готових лікарських засобів і безрецептурного продажу, було передбачено секційне розміщення продукції. Дляожної секції складено класифікацію за видами ліків, способами введення, умовами зберігання, а також з урахуванням просторових об'ємів, які вони займали. Відповідно до цієї класифікації розроблялася конструкція меблів [40].

Важливе значення в управлінні товарними запасами має точність прогнозування потреби в лікарських засобах з використанням математико-статистичних моделей. Показано [18], що:

- часові ряди (ряди динаміки) потреби в лікарських засобах (не менше 15–20 років) об'єктивно відображають процес споживання і є достовірною інформаційною підставою прогнозування потреби;

- математико-статистичне моделювання потреби в лікарських засобах на основі аналітичного вирівнювання за способом найменших квадратів дозволяє розкрити та якісно оцінити (у вигляді тренду) певну закономірність у зміні низки послідовних значень споживання ліків за досліджуваний період часу;

- метод експоненціального згладжування дозволяє врахувати зміну коефіцієнта рівняння, що характеризує тренд, в часі, внести правки і надати більшого значення останнім рівням часового ряду споживання ліків, не виключаючи з аналізу інші рівні, які несуть інформацію про процес споживання;

- середньоквадратичне відхилення від тренду характеризує довірчі межі, в яких знаходиться значення прогнозованої величини потреби в медикаментах. При використанні експоненційного згладжування помилка прогнозу поряд з відхиленням від тренду враховує величини оптимального параметра згладжування і глибину прогнозу;

- емпіричний метод оцінки точності прогнозування залежно від періоду апроксимації і періоду прогнозу відображає тісну залежність середньої відносної помилки прогнозу від цих показників. Зменшення періоду передісторії і

зменшення глибини прогнозу знижують його точність. На практиці глибина прогнозу потреби в ліках не повинна переважати третини вихідного часового ряду споживання.

Для аналізу номенклатури та вивчення попиту на лікарські засоби активно почали застосовувати метод колективних експертних оцінок [19].

Здійснювалось проектування автоматизованої підсистеми планування медикаментозного забезпечення та управління аптечним господарством [36]. Для цього було введено єдиний шифр номенклатури лікарських засобів, розроблено форми облікової документації стосовно збору даних про заявки на медикаменти, уніфіковано бланки обліку про рух надлишкових запасів і дефектуру ліків, опрацьовано принципи шифрування споживачів аптечної продукції [30].

Наявна номенклатура лікарських засобів з урахуванням усіх лікарських форм, дозувань, фасувань і упаковок, за систематизацією М.Д.Машковського, була зашифрована п'ятизначними числами і поділена на 94 групи. Перші дві цифри вказували на фармакотерапевтичну групу, три наступні — на порядковий номер лікарського засобу у цій групі. Систематизовані і зашифровані також були облікові одиниці виміру лікарських засобів. Для поліпшення контролю за надходженням і руху ліків в аптечній мережі кожному постачальнику, аптечному складу та лікувально-профілактичному закладу був присвоєний чотиризначний шифр (перший знак означав підпорядкованість, а три інших — порядковий номер підприємства (закладу) в даній групі) [68].

Згадана вище автоматизована підсистема планування медикаментозного забезпечення та управління аптечним господарством мала вирішувати п'ять укрупнених завдань [62]:

- обробка та аналіз заяленої потреби в лікарських засобах і виробах медичного призначення на плановий рік;
- облік та аналіз виділених фондів;
- розробка оптимальних планів розподілу виділених фондів на лікарські засоби і вироби медичного призначення;
- облік надлишкових запасів ліків та їх перерозподіл у межах країни з урахуванням дефектури.

Особливості розподілу фондів на медикаменти за допомогою ЕОМ мали два моменти: розподіл фондів на продукцію, що виробляється в кількостях, відповідних заявлений потребі, і розподіл фондів на продукцію, що виробляється в недостатніх кількостях. В останньому випадку застосовували спеціально опрацьовані коефіцієнти розподілу дефіцитної продукції.

Для рівня окремого аптечного закладу (аптеки, складу) на базі ЕОМ було опрацьовано автоматизовані системи управління, з такими функціями: предметно-кількісний і бухгалтерський облік, оперативну видачу інформації, оформлення замовлень, контроль наявності і термінів придатності лікарських засобів [17, 35, 69].

Для оцінки рівня лікарського забезпечення запропоновані такі нормативні показники:

- кількість фармацевтичних фахівців на 100 тис. населення;
- кількість провізорів на 100 тис. населення;
- показник кількості населення на одну аптеку певної категорії (густота мережі аптек);
- ступінь ефективності роботи аптечної мережі (функція фармацевтичної посади — товарообіг та кількість рецептів на одну фармацевтичну посаду) [28].

Вказувалося на несучасність форми торгівлі ліками з лотків і необхідність її ліквідації. Для наближення медикаментозного обслуговування до населення рекомендовано відкривати стаціонарні кіоски. Проте розширення мережі аптечних кіосків вважалося недоцільним, оскільки вони не можуть мати у своє-

му розпорядженні великого асортименту лікарських засобів, до того ж у них відсутні і належні умови для правильного зберігання пристріатів [63].

Основним напрямком розвитку аптечної мережі України в 1954—1976 рр. стало укрупнення міських та сільських аптек за рахунок аптек IV-V категорій [26].

Актуальним було питання про розширення мережі аптечних закладів у сільській місцевості, особливо там, де знаходилися амбулаторні та дільничні лікарні, оскільки спостерігалося різноманіття в територіальному розміщенні і розподілі аптечних пунктів за кількістю населення, що обслуговувалося, а також у віддаленості їх від аптек [48].

За допомогою математичних методів були визначені кількість і раціональне розміщення сільських аптек в районах окремої області, а також проведено впорядкування зон обслуговування кожної аптеки. Виявлено необхідність у передислокації низки існуючих аптек для створення оптимальних зон обслуговування [20].

Для розробки нормативів розвитку мережі аптек шляхом кореляційного аналізу були відібрані найсуттєвіші фактори: загальний товарообіг аптеки, прибуток, чисельність фармацевтичних фахівців, радіус обслуговування, використані при побудові відповідних економіко-математичних моделей для міських та сільських населених пунктів [61].

При розміщенні аптек у містах вважалося за потрібне брати до уваги не тільки кількість жителів, але й адміністративно-господарське значення міста (столиця, обласний або районний центр). На думку ряду дослідників, планомірне розміщення аптек у містах повинно починатися з житлового району, як складового кількох мікрорайонів, об'єднаних певним громадським центром з кількістю жителів 24 000—36 000, а у великих містах — до 60 000 осіб. При цьому одна аптека повинна розміщуватися в комплексі з амбулаторно-поліклінічним закладом, інші — в комплексі з пунктами роздрібної торгівлі та масового обслуговування населення [30]. Проте, як показав аналіз територіального розміщення 3153 аптек, лише 8 % їх були розміщені в комплексі з лікувально-профілактичним закладом [47].

У великих містах з урахуванням місцевих умов пропонувалось організовувати міжлікарняні аптеки, в адміністративному районі міста — центральну міську аптеку. З мережею центральних районних лікарень повинні були ув'язуватися центральні районні аптеки.

У сільській місцевості розміщення аптечних закладів залежало не тільки від кількості проживаючих осіб і густоти населення, але і від виду населеного пункту: районний центр, населені пункти — центри притягання або рядові. У першому випадку при кількості населення понад 10 000 осіб розвиток аптечної мережі не повинен був відрізнятися від міст з такою ж кількістю населення. У другому випадку залежно від кількості жителів та наявності дільничної лікарні можливе було відкриття аптеки або її філіалу. У третьому випадку при наявності фельдшерсько-акушерських (фельдшерських) пунктів доцільно було організовувати аптечні пункти [30].

Ураховуючи, що на розвиток аптек впливає чисельність населення, перспектива розвитку населених пунктів, радіус обслуговування, наявність лікувально-профілактичних закладів, наявність і перспектива шляхів сполучення, забезпеченість медикаментами, інші автори опрацювали математичну модель розміщення аптек, критерієм оптимальності якої був прийнятий мінімум витрат на виготовлення і реалізацію ліків та втрат часу населенням при врахуванні транспортного фактора [53].

Безвідмовний метод обслуговування хворих, який був активно запроваджений на першому етапі розвитку вітчизняної фармацевтичної логістики, поступово трансформувався в метод адміністративно-командного розподілу ліків

дефіцитної групи. На зміну постулату, що при відсутності в аптекі необхідно-го препарату хворий мав зареєструватися в спеціальному зошиті або на поштовій листівці з зазначенням його адреси, а при одержанні препарату його сповіща-ли про це письмово (листівкою) або телефоном, прийшов постулат — лікарі повинні виписувати лише наявні лікарські засоби (виняток — життєві показання). При цьому встановлювали причини призначення препарату, відсутнього в аптекі, вказували на надмірне захоплення лікарів лікарськими засобами, промислове виробництво яких тільки почалося, а також тими, що закуповують-ся в обмежених кількостях [38].

Таке становище вважали наслідком недостатньої інформаційної роботи серед лікарів щодо наявного арсеналу медикаментів [21]. Тому велике значен-ня надавали розвитку центрів та кабінетів фармацевтичної інформації, покабі-нетному (за профілем лікарів) методу інформування, проведенню для лікарів «Дня відкритих дверей», «Дня спеціаліста», організації виставок ліків на кон-ференціях та нарадах в лікувально-профілактичних закладах [10, 23, 41, 49]. Вперше в країні у Севастополі було створено автоматизовану довідкову служ-бу (AICT), яка давала можливість хворим швидко й оперативно по телефону одержувати інформацію про потрібні їм ліки [3].

Уперше за період становлення вітчизняної логістики увага приділялась системі матеріальних і трудових ресурсів аптечної системи при високому рівні управління нею. Зазначалося, що для організації лікарської допомоги населенню аптечна служба мала три основні групи ресурсів:

- трудові (основні категорії аптечних працівників);
- товарні (товарне забезпечення лікарської допомоги);
- матеріально-технічні (мережа аптечних закладів і підприємств, оснащеніх сучасним обладнанням та апаратурою).

Показано, що для об'єктивної оцінки аналіз ефективності діяльності ап-тек необхідно проводити з позиції системного підходу, розглядаючи аптечне управління як систему, до складу якої входять такі основні підсистеми: управ-ління кадрами, управління лікарським забезпеченням, управління матеріаль-но-технічною базою. Як система, аптечне управління може функціонувати і розвиватись, якщо будуть надходити в достатній кількості і необхідної якості ресурси, «входи» системи. В результаті діяльності «входи» перетворюються у «виходи» системи — лікарську допомогу, стан якої оцінюється за відповідни-ми показниками. Тільки при правильній організації діяльності «виходи», тобто результат, збільшуватимуться за кількістю і відповідатимуть вимогам якості. Ефективність виражається співвідношенням між станом «входів» та «виходів» системи. При цьому достатність ресурсів є необхідною передумовою для ефек-тивного та якісного виконання основного завдання аптечної служби [24].

Висновки

Результати аналітичного огляду показали, що третій етап становлення ло-гістики був характерним для вітчизняної фармації такими основними рисами:

- удосконаленням технології, механізацією та автоматизацією виробни-чих процесів фармацевтичної промисловості;
- пропозицією рекомендацій для промисловості, які вивільнили б аптечні склади і аптеки від невластивої їм роботи щодо перефасовки продукції;
- опрацюванням структури кодів для АСУ медичної промисловості та автоматизованої підсистеми планування медикаментозного забезпечення та управління аптечним господарством;
- обґрунтуванням нової організаційної структури аптечних складів;
- опрацюванням для аптечних складів раціонального порядку проходжен-ня вимог, виготовлення замовлень і організації складських робіт, а також ме-тодики маршрутизації з використанням теорії графів;

— опрацюванням для міжлікарняних аптек раціонального взаємозв'язку виробничих приміщень;

— пропозицією для аптек формули управління товарними запасами з урахуванням шляхово-транспортних умов й віддаленості їх від аптечних складів, формули оптимального розміру виконання замовлення за Вільсоном і ABC-аналізу як диференційованого методу управління багатопродуктовими запасами;

— розробкою принципів територіального розміщення аптечної мережі;

— поступовим трансформуванням безвідмовного методу обслуговування хворих у метод адміністративно-командного розподілу ліків дефіцитної групи;

— оцінюванням ефективності діяльності аптек з погляду системного підходу, тобто аналізом відносин між матеріальними і трудовими ресурсами та якістю лікарської допомоги.

1. Аракельянц М.З. // Фармац. журн. — 1973. — № 6. — С. 3—7.
2. Боброва Л.М., Панченко Е.И. // Фармация. — 1978. — № 3. — С. 4—8.
3. Борищук В.О. // Фармац. журн. — 1979. — № 5. — С. 26—28.
4. Бочков Н.Н., Лысенко Т.Н., Мишин К.Ф. // Хим.-фармац. журн. — 1973. — № 10. — С. 60—62.
5. Браиловская В.А., Сосунов В.И., Тряпиціна Т.П. и др. // Фармация. — 1974. — № 5. — С. 56—60.
6. Брезгин Н.Н. // Там же. — 1973. — № 5. — С. 46—49.
7. Бушкова М.М., Васильченко О.В., Каширська В.М та ін. // Фармац. журн. — 1973. — № 5. — С. 71—74.
8. Быльгинский Ч.М. // Фармация. — 1971. — № 1. — С. 59—63.
9. Вінниченко В.П. // Фармац. журн. — 1974. — № 4. — С. 34—37.
10. Вісягіна Л.Г., Семенюк В.В. // Там же. — 1979. — № 2. — С. 13—14.
11. Всесоюзна наукова конференція по вдосконаленню організаційних форм лікарського обслуговування й економіки аптечного господарства // Там же. — 1974. — № 1. — С. 7—17.
12. Гольденпен Л.П. // Там же. — 1973. — № 5. — С. 12—15.
13. Громовик Б.П. // Провизор. — 2001. — № 18. — С. 10—17.
14. Громовик Б.П. // Там же. — 2003. — № 5. — С. 12—16.
15. Громовик Б.П. // Там же. — 2003. — № 6. — С. 11—14.
16. Губський І.М. // Фармац. журн. — 1972. — № 6. — С. 10—14.
17. Гуковский Д.Э., Е.Н.Князев, В.И.Криков // Фармация. — 1972. — № 6. — С. 55—61.
18. Дементьєва З.С., Королева М.Г. // Там же. — 1976. — № 3. — С. 6—11.
19. Дремова Н.Б., Кобзарь Л.В. // Там же. — 1978. — № 1. — С. 12—16.
20. Зайцев В.П., Криков В.И., Ломакин И.И. и др. // Там же. — 1973. — № 5. — С. 10—13.
21. Зелінський А.М. // Фармац. журн. — 1973. — № 2. — С. 3—7.
22. Зозульов А.А. // Там же. — 1973. — № 6. — С. 8—10.
23. Іванова Т.Ф. // Там же. — 1979. — № 2. — С. 16—18.
24. Калоша Г.Т., Сидорков А.М. // Фармация. — 1979. — № 3. — С. 5—10.
25. Кархут І.Д. // Фармац. журн. — 1979. — № 5. — С. 67—70.
26. Каширська В.М., Григоренко Ф.І. // Там же. — 1978. — № 3. — С. 82—85.
27. Клюев М.А. // Фармация. — 1974. — № 2. — С. 3—13.
28. Клюев М.А., Панченко Е.И., Семенова Т.Д. и др. // Там же. — 1973. — № 5. — С. 5—10.
29. Клюев М.А., Тенцова А.И., Панченко Е.И. и др. // Там же. — 1973. — № 1. — С. 3—6.
30. Клюев М.А., Тенцова А.И., Панченко Е.И. и др. // Там же. — 1975. — № 6. — С. 3—7.
31. Кобзарь Л.В., Ибрагимов И.Н., Абдурахманова Р.К и др. // Там же. — 1975. — № 4. — С. 23—25.
32. Кравченко І.М. // Фармац. журн. — 1973. — № 3. — С. 6—8.
33. Кузнецов Ю.И., Новикова Т.Н. // Хим.-фармац. журн. — 1974. — № 1. — С. 52—53.
34. Кулаков В.И. // Там же. — 1972. — № 13. — С. 56—60.
35. Курочкин Е.И. // Фармация. — 1978. — № 3. — С. 49—52.
36. Мартиненко В.Ф. // Фармац. журн. — 1978. — № 1. — С. 23—30.
37. Миронова Л.И., Еремін Ю.А., Морозова А.Д. // Хим.-фармац. журн. — 1972. — № 9. — С. 58—61.
38. Московець Н.С. // Фармац. журн. — 1976. — № 3. — С. 23—26.
39. Натрадзе А.Г. // Хим.-фармац. журн. — 1971. — № 3. — С. 3—6.
40. Нікітіна Н.І. // Фармац. журн. — 1974. — № 1. — С. 46—49.
41. Нікітіна Н.І. // Там же. — 1979. — № 2. — С. 10—12.
42. Окландер М. // БізнесІнформ. — 1997. — № 24. — С. 51—53.
43. Омельченко А.Г. // Фармац. журн. — 1973. — № 5. — С. 8—12.
44. Омельченко А.Г. // Там же. — 1976. — № 3. — С. 88—89.
45. Панченко Е.И., Боброва Л.М., Бехановская Л.В. и др. // Фармация. — 1976. — № 4. — С. 9—12.
46. Панченко Е.И., Кочетова М.И. // Там же. — 1972. — № 4. — С. 15—20.
47. Панченко Е.И., Семенова Т.Д., Сливакова Г.М. и др. // Там же. — 1977. — № 1. — С. 12—15.
48. Панченко Е.И., Семенова Т.Д., Тарапасова Л.Г. и др. // Там же. — 1975. — № 2. — С. 16—20.
49. Погребняк О.К. // Фармац. журн. — 1979. — № 2. — С. 6—10.

50. Поляков Н.Г., Кобзарь Л.В., Ременникова Л.И. // Фармация. — 1973. — № 5. — С. 51—54.
51. Попов Ю.В. // Хим.-фармац. журн. — 1973. — № 10. — С. 55—59.
52. Попов Ю.В., Уздеников А.Н. // Фармация. — 1974. — № 5. — С. 6—12.
53. Прокопишин В.И., Кант В.И., Замбижкий Д.К. // Там же. — 1975. — № 3. — С. 24—26.
54. Радченко Л.Г. // Там же. — 1976. — № 1. — С. 61—64.
55. Родіна М.С. // Фармац. журн. — 1975. — № 1. — С. 11—14.
56. Соколов Д.К. // Фармация. — 1972. — № 3. — С. 48—50.
57. Солодкін В.В., Горнов А.В. // Фармац. журн. — 1973. — № 5. — С. 15—18.
58. Солодухін В.В., Кріков В.І. // Там же. — 1975. — № 6. — С. 74—78.
59. Солодухін В.В., Кріков В.І. // Там же. — 1978. — № 4. — С. 23—25.
60. Тайц А.А., Бродник М.Р., Терехов А.И. // Хим.-фармац. журн. — 1971. — № 9. — С. 54—55.
61. Тенцова А.И., Клоев М.А., Сафонова В.П. и др. // Фармация. — 1975. — № 4. — С. 14—19.
62. Тенцова А.И., Кобзарь Л.В., Сафонова В.П. // Там же. — 1975. — № 3. — С. 12—15.
63. Ткачук В.А. // Фармац. журн. — 1971. — № 1. — С. 3—7.
64. Ткачук В.А., Борищук В.О. // Там же. — 1978. — № 6. — С. 17—20.
65. Ткачук В.А., Радовільський Х.М. // Там же. — 1973. — № 5. — С. 3—8.
66. Торхова В.М. // Там же. — 1973. — № 6. — С. 11—13.
67. Тужилкин И.М. // Хим.-фармац. журн. — 1975. — № 1. — С. 3—6.
68. Уздеников О.М. // Фармац. журн. — 1974. — № 1. — С. 17—20.
69. Шамрук С.Г. // Фармация. — 1975. — № 3. — С. 20—23.
70. Шмаков Н.М. // Там же. — 1975. — № 1. — С. 14—19.

Надійшла до редакції 28.12.2004.

Б.П. Громовик

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭТАПОВ РАЗВИТИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ЛОГИСТИКИ

Сообщение I

Представлены результаты научно-метрического анализа первого и второго этапов развития фармацевтической логистики в Украине, а также детально рассмотрены особенности третьего его этапа.

B.P. Hromovyk

RESEARCH OF STAGES OF DEVELOPMENT PHARMACEUTICAL LOGISTICS

Report I

SUMMARY

The results of the scientific-metric analysis of the first and second stages of development pharmaceutical logistics in Ukraine are submitted, the features of the third stage are in details considered.

УДК 615.1:339.13:338.24

З.М.МНУШКО, д-р фармац. наук, проф., Г.М.ЛІСАК, канд. фармац. наук

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ПІДГОТОВЛЕНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ УКРАЇНИ ДО ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ СТРАТЕГІЧНОГО УПРАВЛІННЯ РОЗВИТКОМ ПІДПРИЄМСТВА

Ключові слова: фармацевтичний ринок, фармацевтичне підприємство, концепції управління, стратегічне управління, антикризове управління, бенчмаркінг

Нині у зв'язку із загальною нестабільністю громадсько-політичної і соціально-економічної ситуації та зростанням конкуренції головним завданням управління фармацевтичним підприємством (ФП) є оптимізація діяльності з метою підвищення його конкурентних позицій. Якість та інноваційність відпо-

© З.М.Мнушко, Г.М.Лисак, 2005

відного процесу залежать від чинної системи управління всіма напрямками діяльності та підходів щодо її постійного удосконалення. Отже, проблема підвищення ефективності управління для сучасних ФП є актуальною та постійно відкритою щодо вирішення.

Питанням розроблення концепцій та стратегій управління відповідні фахівці [2—4, 15] присвятили значну кількість робіт, аналіз яких довів, що оптимальним рішенням щодо забезпечення стабільної ефективності управління є впровадження відносно нової для вітчизняних ФП системи стратегічного управління розвитком підприємства.

Стратегічне управління розвитком підприємства передбачає систему, в якій об'єднані інноваційні процеси всіх функціональних напрямків ринкової діяльності, а також важелі її управління на підставі забезпечення відповідного зворотного зв'язку [6]. При цьому ФП вирішує завдання стратегічного та антикризового управління й активує механізми самоорганізації оперативного управління розвитком підприємства (див. схему 1).

У стратегічному аспекті розвитком повинні бути охоплені такі напрямки діяльності ФП:

- традиційні інноваційні процеси, які об'єднані у програми розвитку ФП;
- зростання показників ринкової діяльності ФП;
- реїнжиніринг бізнес-процесів ФП;
- процеси реструктуризації діяльності ФП;
- процеси антикризового управління ФП.

Отже, концепція стратегічного Схема 1

управління та антикризове управління є основними складовими системи управління розвитком підприємства. Практичне впровадження ФП цих складових забезпечить стабільну ефективність управління будь-якими напрямками його діяльності.

Ураховуючи вищевикладене, нами було проведено дослідження існуючих концепцій управління на хіміко-фармацевтичних заводах (ХФЗ) України та стану підготовленості їх керівників до практичного впровадження концепції стратегічного та антикризового управління з наступним наданням рекомендацій щодо вдосконалення відповідних управлінських процесів. З цією метою за допомогою спеціально розробленої анкети нами були опитані керівники різних рівнів управління вітчизняних ХФЗ.

Так, нами визначені концепції управління, яких дотримуються керівники сучасних ХФЗ, та найбільш пріоритетні (ефективні), на їх думку, концепції управління підприємством (рис. 1).

Отже, у менеджменті сучасних ХФЗ нині домінує концепція фінансово-контрольного контролю (45,5 %). Це свідчить про те, що на більшості ХФЗ тільки в

Структура комплексу стратегічного управління розвитком підприємства

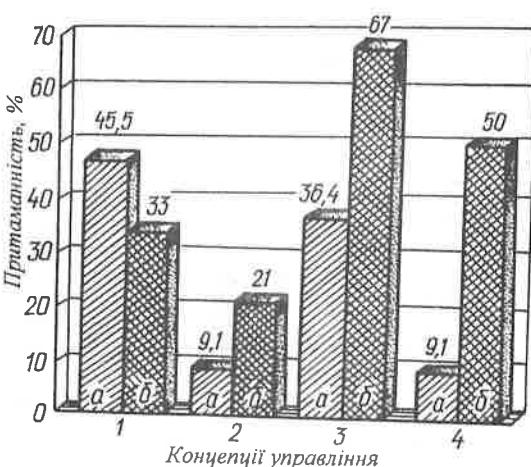
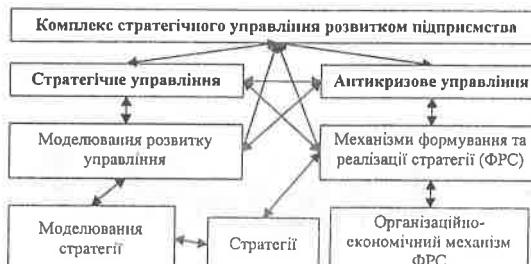


Рис. 1. Діаграма співвідношення існуючих та пріоритетних концепцій управління ХФЗ:
а — існуючі концепції, б — пріоритетні концепції, 1 — концепція фінансового контролю, 2 — концепція довгострокового планування, 3 — концепція стратегічного планування, 4 — концепція стратегічного управління

разі відхилення від запланованих показників починають вживати певних заходів, не прогнозують відповідні відхилення та завчасно не вдаються до адекватних дій. Нами встановлено, що найефективнішою концепцією управління керівники ХФЗ вважають стратегічне планування (67 %), яке передбачає можливість ринкових змін, але не дає можливості впливати на них. Незначне застосування (9,1 %) має концепція довгострокового планування, яка ґрунтується на можливостях прогнозування нових ринкових тенденцій на підставі екстраполяції минулого досвіду.

Відповідна ситуація притаманна застосуванню найефективнішої з існуючих — концепції стратегічного управління (9,1 %), яка акцентує увагу на можливостях впливу на ринкові зміни в необхідному для підприємства напрямку. Даний факт указує на недостатню обізнаність сучасних керівників у питаннях ефективного менеджменту, що виступає чинником гальмування процесу переходу ФП до стратегічного управління розвитком підприємства.

Проведене нами визначення складу подій-загроз, які притаманні діяльності ХФЗ (рис. 2), дають підставу стверджувати про наявність передумов поступового внесення стратегічних змін у їх діяльність.

Розроблення та коригування стратегічної діяльності доцільно здійснювати на підставі стратегічного аналізу, який передбачає певні етапи та елементи. Головною проблемою аналізу діяльності підприємства фахівці вважають його об'єктивність [7]. Ефективним засобом досягнення відповідної об'єктивності є застосування ФП системи бенчмаркінгу.

Бенчмаркінг — процес оцінювання результатів будь-яких напрямків діяльності підприємства шляхом порівняння з результатами відповідної діяльності підприємств-конкурентів та з установленими еталонами (стандартами).

Ураховуючи стратегічне значення бенчмаркінгу при переході підприємства до стратегічного управління, нами, на підставі відповідей вищезазначених фахівців, виділені напрямки діяльності, за якими ХФЗ доцільно розробляти бенчмаркінгові проекти (рис. 3).

Рис. 2. Події-чинники стратегічних змін у діяльності ХФЗ України:

- 1 — негативні зміни економічних умов;
- 2 — новий генеральний директор;
- 3 — невідповідність фактичних результатів діяльності запланованим;
- 4 — загроза ліквідації (поглинання) підприємства;
- 5 — необхідність пошуку нових джерел фінансування діяльності;
- 6 — загроза банкрутства підприємства.

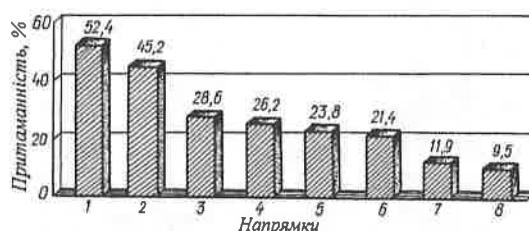


Рис. 3. Діаграма напрямків розроблення проектів з бенчмаркінгу для вітчизняних ХФЗ:

- 1 — пошук засобів підтримання/підвищення конкурентоспроможності;
- 2 — формування нових цілей діяльності;
- 3 — зниження рівня накладних витрат підприємства;
- 4 — скорочення витрат часу на просування ЛЗ;
- 5 — персмання досвіду успішної діяльності підприємства-конкурентів;
- 6 — своєчасне визначення відставання від конкурентів;
- 7 — прогнозування нових стратегій підприємств-конкурентів;
- 8 — якість ЛЗ/системи обслуговування клієнтів.

Головними мотивами бенчмаркінгу для вітчизняних ХФЗ нині є підвищення конкурентоспроможності шляхом визначення нових цілей діяльності та вибір оптимальних засобів досягнення визначених цілей. Склад даного мотиваційного комплексу бенчмаркінгу підтверджує актуальність впровадження концепції стратегічного управління та переходу ФП до стратегічного управління розвитком підприємства.

Отже, керівникам сучасних ФП для вдосконалення процесу управління доцільно дотримуватися таких рекомендацій:

- підвищити рівень обізнаності щодо особливостей існуючих концепцій управління та переваг концепції стратегічного управління;

- ввести в штат підприємства особу, в компетенції якої буде питання підготовки та переходу ФП до стратегічного управління підприємством;
- забезпечити максимальну підтримку впровадження концепції стратегічного управління на всіх організаційних рівнях підприємства.

В умовах динамічного розвитку бізнесу, якому притаманні високий рівень конкуренції та розвинуті системи ЗМІ, кризові події є невід'ємною рисою діяльності підприємства [8]. Сьогодні, щоб ефективно діяти на ринку, ФП необхідно прогнозувати та своєчасно реагувати на кризи. У зв'язку з цим одним з напрямків нашого дослідження було вивчення чинників криз, які спостерігаються в діяльності ФП України, та розроблення стратегічної програми управління кризами у складі антикризового управління. Так, нами визначено, що для більшості ХФЗ основними чинниками кризових ситуацій є загроза припинення виробництва (73 %), несумлінна діяльність відносно ХФЗ (73 %), фальсифікація ЛЗ (81 %), недосконала законодавча база (89 %) та негативні зміни державного регулювання (92 %) (рис. 4).

Для ефективного вирішення відповідних проблем керівникам ФП доцільно освоїти методи лобіювання інтересів підприємства на всіх рівнях державного управління. Практичну діяльність з розвитку механізму лобіювання ми рекомендуємо здійснювати за такими напрямками:

- активізація діяльності професійних громадських організацій (Фармацевтична асоціація України, Організація роботодавців фармацевтичної галузі України тощо);
- розроблення та реалізація комунікативних програм щодо лобіювання за напрямками діяльності, які мають загрозу негативного втручання зовнішніх чинників на державному рівні;
- забезпечення активного просування відповідних програм зусиллями діючих фахівців-депутатів на різних державних рівнях;
- опрацювання фахівцями ХФЗ технології контролю лобіювання.

Отже, для збереження та підвищення своїх конкурентних позицій ФП необхідно своєчасно виявляти спрямовані на них кризові програми конкурентів та нейтралізувати їх дію шляхом здійснення антикризового управління. Так, головними завданнями антикризового управління для вітчизняних ФП є:

1. Запобігання кризовим подіям, управління кризами, мінімізація збитків та підвищення іміджу ФП у разі виникнення надзвичайних ситуацій шляхом розроблення антикризових програм.

2. Зниження ринкових переваг конкурентів шляхом розроблення та впровадження кризових програм, які спрямовані на діяльність певних підприємств-конкурентів.

За даними статистики [8], 23 % кризових подій в діяльності підприємств фахівці визначають як «очікувані». В решті випадків керівництво підприємств знає про потенційні можливості виникнення надзвичайних подій, але ігнорує їх або вживає помилкових заходів. У зв'язку з цим запорукою прогнозування та мінімізації шкідливих наслідків кризових ситуацій може стати програма управління можливостями кризи та чітке дотримання етапів відповідної програми в разі надзвичайних подій.

Ураховуючи вищевикладене, нами розроблена модель управління кризо-

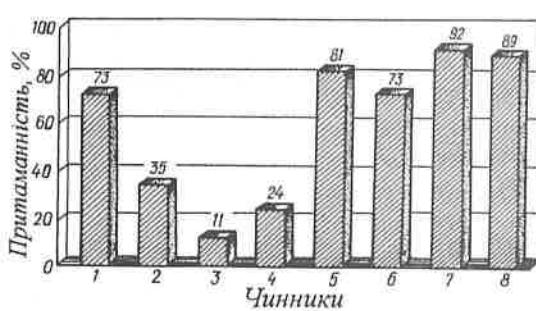


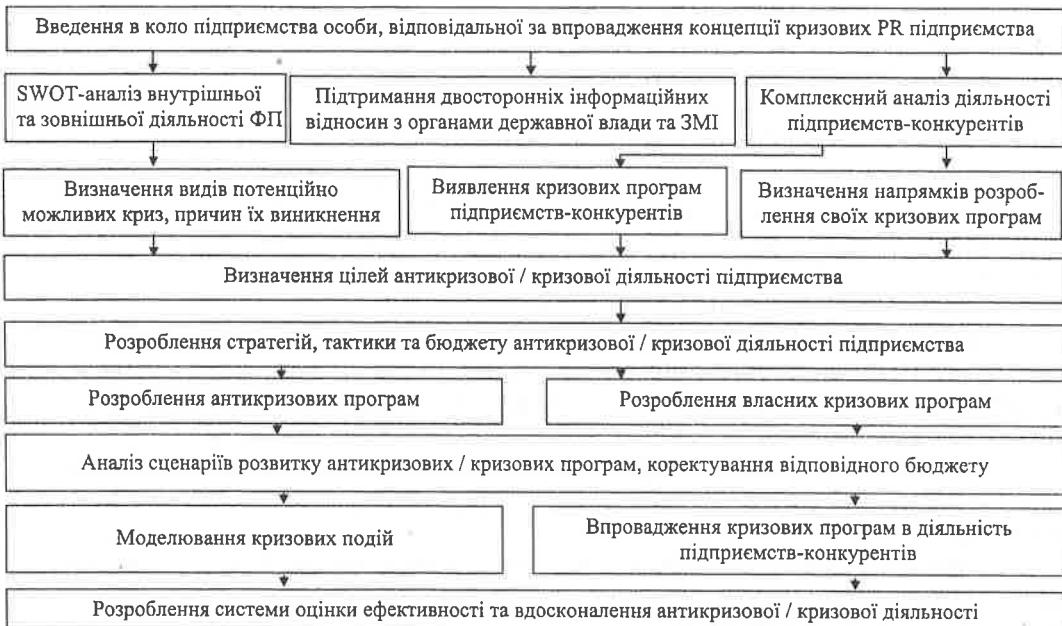
Рис. 4. Основні чинники кризових подій для ХФЗ:

1 — припинення виробництва/їого загроза, 2 — розголошення конфіденційної інформації, 3 — трагічний випадок на виробництві, 4 — дефект ЛЗ, який потребує його вилучення з ринку, 5 — фальсифікація ЛЗ, 6 — несумлінна діяльність ринкових суб'єктів відносно підприємства, 7 — негативні зміни державного регулювання, 8 — недосконалість законодавства

вими подіями в діяльності ФП, яка в комплексі з антикризовим менеджментом передбачає відносно нове для вітчизняних ФП кризове управління (схема 2).

Схема 2

Модель управління кризовими подіями в діяльності ФП



Кризове управління (*crisis management*) — це технологія здійснення конкурентної боротьби в умовах ринкової економіки шляхом реалізації комплексу спеціальних програм, мета яких — захист ринкових часток підприємства, витискування з ринків підприємств-конкурентів та кінцеве отримання прибутків від відповідної діяльності.

Авторитетні фахівці вважають [1, 10, 11], що, крім негативних, кризи мають і позитивні наслідки, які виявляються в необхідності удосконалення системи управління підприємством. Відповідна своєчасна оптимізація не дозволяє певному проблемному питанню в діяльності ФП сягнути обсягів кризи. Тому керівникам вітчизняних ФП необхідно здійснювати аудит власної управлінської діяльності та опрацьовувати програмами, які сприятимуть впровадженню системи стратегічного управління розвитком підприємства.

Таким чином, стратегічне управління на підставі антикризового/кризового менеджменту забезпечить стабільне підвищення конкурентоспроможності ФП, перспективний розвиток його потенційних виробничих та комерційних можливостей і сприятливі відносини з громадськістю. У зв'язку з тим, що ефективний менеджмент є запорукою успіху стратегічної діяльності підприємства, питання його удосконалення лишається актуальним і потребує від керівників ФП певної уваги та практичного впровадження відповідних програмних заходів.

Висновки

1. Наведено розробки стосовно вирішення наукової проблеми, що виявляється в підвищенні ефективності діяльності ФП на основі впровадження системи стратегічного управління розвитком підприємства. Науковим завданням є обґрунтування та забезпечення передумов щодо удосконалення їх стратегічної діяльності в період переходу до стратегічного та антикризового управління.

2. Внаслідок узагальнення анкетування керівників ХФЗ проведено зіставлення діючих та перспективно-ефективних концепцій управління підприєм-

ством. На підставі отриманих результатів виявлено недостатню обізнаність сучасних керівників у питаннях ефективного менеджменту: 67 % з них вважають, що найефективнішою в діяльності ФП є концепція стратегічного планування, замість стратегічного управління. Це свідчить про неналежний стан підготовленості ФП до практичного впровадження концепції стратегічного управління розвитком підприємства.

3. Визначені пріоритетні напрямки розроблення бенчмаркінгових проектів для ФП як заходу забезпечення об'єктивності стратегічного аналізу їх діяльності.

4. Обґрунтовано рекомендації щодо вдосконалення процесів управління ринковою діяльністю фармацевтичних підприємств України як підгрунтя їх стратегічного розвитку.

5. Визначено основні види кризових подій в діяльності ФП України. Доведено доцільність освоєння процесу лобіювання та практичного впровадження системи антикризового та кризового менеджменту. Розроблено програму управління кризовими подіями в діяльності ФП.

1. Алешина Н.В. Паблик Рилейшнз для менеджеров и маркетеров. — М.: Ассоциация актеров и издателей «Тандем». Изд-во «ГНОМ-ПРЕСС», 1997. — 256 с.
2. Ансофф И. Стратегическое управление: Пер. с англ. — М.: Прогресс, 1989. — 519 с.
3. Кисилев Б.И., Алешина И.В. Основы стратегического управления. — М.: Просвещение, 1993. — 48 с.
4. О'Шонесси Дж. Конкурентный маркетинг: Стратегический подход. — СПб.: Питер, 2001. — 864 с. (Сер. «Бизнес-класс»).
5. Паркинсон С.Н., Рустомажи М.К. Искусство управления: Пер. с англ. К.Савельева. — М.: Агентство «ФАИР», 1997. — 272 с.
6. Пушкарь А., Тридед А. // БизнесИнформ. — 1999. — № 11–12. — С. 124–129.
7. Фilonенко В., Яковleva H. // Маркетинг и реклама. — 2003. — № 9(85). — С. 22–24.
8. Чайникова Н. // Лаборатория рекламы, маркетинга и Паблик Рилейшнз. — 2001. — № 1–2. — С. 14–16.
9. Щокин Г.В. Практическая психология менеджмента: как строить организацию. — К.: Україна, 1994. — 399 с.
10. Jonson D.G. // J. of Bisiness Strategy. — 1993. — Vol. 1, № 4. — P. 58–64.
11. Peterson B. // Public Relations J. — 1993. — № 19. — P. 28.

Надійшла до редакції 27.12.2004.

З.Н.Мнушко, Г.Н.Лысак

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ПОДГОТОВЛЕННОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ УКРАИНЫ К ВНЕДРЕНИЮ СИСТЕМЫ СТРАТЕГИЧЕСКОГО УПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЕМ ПРЕДПРИЯТИЯ

Выявлен незначительный уровень компетентности руководителей фармацевтических предприятий Украины в вопросах эффективного менеджмента. Обоснованы рекомендации по усовершенствованию процессов управления рыночной деятельностью отечественных фармацевтических предприятий. Изучены основные виды кризисов в фармации. Разработана программа управления кризисными ситуациями в деятельности предприятий фармацевтической отрасли Украины.

Z.M.Mnushko, G.M.Lysak

THE RESEARCH OF THE CONDITION OF READINESS OF THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISES OF UKRAINE TO INTRODUCTION OF SYSTEM OF STRATEGIC MANAGEMENT BY DEVELOPMENT OF THE ENTERPRISE

SUMMARY

The insignificant level of competence of heads of the pharmaceutical enterprises of Ukraine in questions of effective management is revealed. Recommendations on improvement of managerial processes by market activity of the domestic pharmaceutical enterprises are proved. The basic kinds of crises in pharmacy are investigated. The program of management by crisis situations in activity of the enterprises of pharmaceutical branch of Ukraine is developed.

О.П. ГУДЗЕНКО, д-р фармац. наук, доц., В.М. ТОЛОЧКО, д-р фармац. наук, проф., С.В. БАРНАТОВИЧ, здобувач

*Луганський державний медичний університет,
Національний фармацевтичний університет*

АСПЕКТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ АНТИСЕПТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ВІТЧИЗНЯНОГО ВИРОБНИЦТВА

Сучасна медицина базується на широкому використанні антисептичних лікарських засобів, до яких продовжує зростати професійний інтерес лікарів [5–8]. Так, антисептичні лікарські засоби все частіше застосовуються для профілактики та лікування інфекційних захворювань [1, 4]. Цьому сприяють не тільки широта терапевтичної дії та відсутність антигенних властивостей, але і доступна вартість, технологічна простота й екологічна чистота виготовлення. З іншого боку, зазначені чинники сприяють регіональному виробництву антисептичних лікарських засобів на фармацевтичних фабриках [3, 9, 11]. Тому це зумовило наші дослідження, метою яких є вивчення фармацевтичного ринку вітчизняних антисептичних лікарських засобів та можливих напрямків його розширення на регіональному рівні.

Встановлено, що на фармацевтичному ринку антисептичні лікарські засоби вітчизняного виробництва представлені сімома групами відповідно до класифікаційної системи ATC [2]. В їх основі такі діючі речовини, як хлоргексидин, борна кислота, нітрофурал, йод, хлорхінальдол, перекис водню, калію перманганат та ін. (табл. 1).

Таблиця 1

Групи антисептиків вітчизняного виробництва, які представлені на українському фармацевтичному ринку (класифікаційна система ATC)

код	Група лікарських засобів назва	Діючі речовини
Д08	<i>Антисептичні і дезінфікуючі засоби</i>	
Д08 AC	Бігуаніди амідини	Хлоргексидин
Д08 AD	Препарати борної кислоти	Борна кислота
Д08 AF	Похідні нітрофурану	Нітрофурал
Д08 AG	Препарати йоду	Повідон-йод Йод Йод-комбінації
Д08 AH	Похідні хіноліну	Хлорхінальдол
Д08 AJ	Сполуки четвертинного амонію	Інші препарати, включаючи комбінації
Д08 AX	Інші антисептики і дезінфектанти	Перекис водню Калію перманганат Етанол Брильянтовий зелений Інші препарати

Номенклатура антисептичних лікарських засобів вітчизняного виробництва досягає 39 найменувань, які надходять на фармацевтичний ринок у вигляді 73 форм випуску (табл. 2).

З даних, наведених у табл. 2, видно, що виробництво 35,5 % найменувань дублюється, в т.ч. два виробники дублюють 26,0 %, від п'яти до десяти вироб-

Таблиця 2

Номенклатура антисептических лікарських засобів вітчизняного виробництва

Назва лікарського засобу	Кількість виробників	Назва лікарського засобу	Кількість виробників
Антифунгін (спиртовий розчин) по 25,0	1	Карбодерм (крем 10 %) по 30,0	1
Бальзамічний лінімент Вишневського у розфасовці 40,0	1	Ладасепт (розчин 96 %) по 100,0	1
25,0	3	Медасепт (розчин) по 100,0	1
50,0	1	Метиленовий синій (спиртовий розчин) у розфасовці	1
100,0	1	20,0	1
20,0	1	10,0	1
Борна кислота (порошок) у розфасовці 10,0	1	Міраміdez (спиртовий розчин 1 %) по 100,0	1
40,0	1	Мірамістин (мазь 0,5 %) по 15,0	1
Борна кислота (спиртовий розчин 3 %) у розфасовці 10,0	1	Мірамістин (розчин 0,1 %) по 100,0	1
20,0	1	Натрію тетраборат (розчин 20 %) у розфасовці	1
25,0	1	20,0	1
Борна кислота (спиртовий розчин 2 %) по 10,0	4	30,0	1
Борна мазь 5 % по 25,0	3	Новобор (спиртовий розчин) по 20,0	1
Брильянтовий зелений (спиртовий розчин 1 %) у розфасовці 20,0	2	Паста Розенталя по 50,0	1
15,0	2	Перекис водню (розчин 3 %) у розфасовці 25,0	11
25,0	4	40,0	10
10,0	5	Повідон (розчин 10 %) по 30,0	1
Гідропіріт по 1,5 в табл. № 6	5	Ромашка (рідкий екстракт) по 50,0	1
Дезмістин (розчин 0,1 %) по 100,0	4	Септил (розчин 70 %) по 100,0	1
Декасан (розчин 0,02 %) у розфасовці 200,0	2	Септил плюс (розчин 96 %) по 100,0	1
400,0	10	Септол (розчин 96 %) по 100,0	1
100,0	1	Софора японська (настоянка) у розфасовці 40,0	1
Етоній (мазь 1 %) по 15,0	1	50,0	1
Етоній (гель 1 %) у розфасовці 15,0	1	Спирт етиловий 70 % по 100,0	1
40,0	1	Спирт етиловий 96 % по 100,0	1
Ектерицид (розчин) по 250,0	1	Фармасепт 96 % по 100,0	2
Іхтиолова мазь 10 % у розфасовці 20,0	2	Фукорцин (розчин) по 25,0	3
30,0	1	Фурацилін (спиртовий розчин) у розфасовці 10,0	1
Йод (спиртовий розчин 5 %) у розфасовці 100,0	1	20,0	2
10,0	2	Фурацилін в табл. по 0,02 № 10	3
25,0	1	Фурацилін (мазь 0,2 %) у розфасовці 25,0	2
20,0	8	20,0	1
9,0	2	Хлоргексидин біглюконат (розчин 0,05 %)	1
Йоддицерин (розчин) у розфасовці 100,0	10	Хлорфіліпт (розчин для ін'єкції 0,25 %) по 2,0 № 10	2
25,0	1	Хлорфіліпт (олійний розчин 2 %) по 20,0	1
Калію перманганат (порошок) у розфасовці 5,0	1	Хлорфіліпт (спиртовий розчин 1 %) по 100,0	2
3,0	1	Цитраль (спиртовий розчин 1 %) по 10,0	1

ників — 6,8 % і більше 10 виробників — 2,7 %. Так, 5 % спиртовий розчин йоду по 20,0 виготовляють 13 вітчизняних виробників, перекис водню 3 % по 25,0 — 11 виробників. А якщо виходити з концентрації діючої речовини, то розчини борної кислоти пропонують 11 виробників, бальзамічний лінімент Вишневського — 12, розчини брильянтового зеленого — 21, розчини йоду — 27, пере-

кису водню — 21 виробник. Подальший аналіз показав, що такий стан на фармацевтичному ринку з вітчизняними антисептичними лікарськими засобами дозволяє забезпечити його потребу за вказаними позиціями і створює конкуренцію, яка має впливати на формування ціни.

Загалом в Україні нараховується 41 виробник антисептичних і дезінфікуючих лікарських засобів, 24,4 % з яких становлять регіональні виробники — фармацевтичні фабрики: Запорізька («Віола»), Донецька, Житомирська, Івано-Франківська, Луганська, Львівська, Миколаївська, Сімферопольська, Тернопільська, Харківська, Чернігівська.

Дослідження номенклатури антисептичних лікарських засобів вітчизняного виробництва показало, що значним попитом продовжують користуватися калію перманганат (кристалічний порошок), етиловий спирт, спиртові розчини борної кислоти різних концентрацій, спиртові розчини брільянтового зеленого, спиртові розчини йоду, розчин перекису водню. Потреба в них майже повністю залишається за рахунок регіонального виробництва на фармацевтичних фабриках. Тобто фармацевтичний ринок насичений антисептичними лікарськими засобами вітчизняного виробництва місцевої дії, частіше для зовнішнього застосування. Разом з тим, відсутні вітчизняні лікарські засоби для використання у стоматології широкого спектра антибактеріальної і протигрибкової дії. Такі лікарські засоби надходять від іноземних виробників («Lysoform», «Gedeon Richter», «Татхімфарм-препарати» та ін.) і представлені препаратами нового покоління.

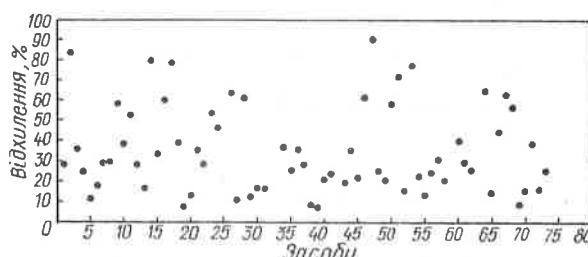
Подальше вивчення вартості антисептичних лікарських засобів, перелік яких наведений у табл. 2, показало, що, дійсно, на їх ринкову ціну впливає хто є виробником і мережа дистрибуторських компаній [10].

Встановлено, що ціни виробників коливаються, наприклад, серед регіональних фармацевтичних фабрик у межах від 13,3 до 40 % або в середньому відхилення становить $\pm 28,9 \%$. Окремі фармацевтичні фабрики порівняно із загальними ринковими цінами мають меншу їх варіабельність. Так, на Луганській фармацевтичній фабриці ціни на антисептичні лікарські засоби коливаються в межах від 3,6 до 32,5 %, або у середньому відхилення становить $\pm 12,5 \%$.

У цілому ціни, встановлені виробниками, не остаточно визначають ринкові ціни, бо між ними функціонує мережа дистрибуторських компаній. Часто, навпаки, пропозиції фармацевтичних фабрик за цінами вищі, ніж ринкові, а тому спрацьовує система певних знижок. Розмір знижок залежить від собівартості виробництва і фінансової спроможності фармацевтичних фабрик. Тому мережа дистрибуторських компаній може розглядатись як більш впливовий чинник на ціну антисептичних засобів вітчизняного виробництва.

Проведені дослідження показали, що це дійсно так. За таких умов варіабельність ціни на антисептичні лікарські засоби може бути значною. Наприклад варіабельність ціни на перекис водню 3 % по 40,0 становить 89 %, на бальзамічний лінімент Вишневського по 40,0 — 83 %, брільянтовий зелений 1 % по 20,0 (спиртовий розчин) — 79 % брільянтовий зелений 1 % по 10,0 (спиртовий розчин) — 78 %, спиртовий розчин йоду 5 % по 10,0 — 63 %, перекис водню 3 % по 25,0 — 61 % (рис.).

З наведеного рисунка також видно, що в цілому коливання ринкових цін на антисептичні лікарські засоби вітчизняного виробництва за пропозиціями дистрибуторських компаній знаходяться в межах від 83 до 7 %, або в середньому становлять $\pm 34,5 \%$.



Коливання цін на антисептичні лікарські засоби вітчизняного виробництва за пропозиціями дистрибуторських фірм

Таким чином, коливання цін на антисептичні лікарські засоби вітчизняного виробництва свідчать як про певну конкуренцію між дистрибуторськими компаніями, так і про те, що в окремих регіонах ціни досить високі. До таких регіонів відносять ті, де відсутні фармацевтичні фабрики або де вони виробляють обмежену номенклатуру антисептичних лікарських засобів. Тому регіональне виробництво антисептичних лікарських засобів на фармацевтичних фабриках є досить перспективним і може розглядатись як один з напрямків поліпшення стану на вітчизняному фармацевтичному ринку. Про це свідчить і виявлене менша порівняно із загальною варіабельністю цін на продукцію фармацевтичних фабрик.

Висновки

1. Фармацевтичний ринок майже задовольняється антисептичними лікарськими засобами вітчизняного виробництва, за винятком препаратів для стоматології. Серед їх виробників важливе місце займають регіональні фармацевтичні фабрики (24,4 %).

2. Як перспективний напрямок поліпшення фармацевтичного ринку антисептичних лікарських засобів вітчизняного виробництва може розглядатися розширення їх регіонального виробництва фармацевтичними фабриками завдяки більш стабільному ціноутворенню та діючій системі знижок під час формування пропозицій. Це створить також конкурентний вплив на ціни дистрибуторської мережі в регіонах, де не вистачає продукції фармацевтичних фабрик.

1. Антисептики в профилактике и лечении инфекций / Под ред. Г.К.Палия. — К.: Здоров'я, 1997. — 201 с.
2. Гудзенко О.П., Толочко В.М. Дослідження вітчизняного ринку інфузійних лікарських засобів з метою покращення його стану: Метод. рекомендації. — Х.: Вид-во НФаУ, 2003. — 42 с.
3. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б. и др. Клинические испытания лекарств — К.: МОРИОН, 2002. — 352 с.
4. Листопад А. // Провизор. — 1999. — № 11. — С. 26—29.
5. Слепцов В. П., Бондаренко И. В. Антимикробные препараты в клинической медицине. — Симферополь, 2002. — 223 с.
6. Страгунский Л.С. // Укр. хіміотерапевт. журн. — 1999. — № 1. — С. 31—34.
7. Berney B., Ylter W. Manufacturing. Antiseptics: Manuscript. — Ottawa, 2000. — 320 р.
8. Duke Grant. Antiseptics marketing in Europe. — Scotland, 1989. — 123 р.
9. Joseph M. Ascenzi. Handbook of Disinfectants and Antiseptics. — Great Britain, 1977. — 300 р.
10. Mary Bellis. Pharmaceutical marketing. — England, 2001. — Р. 32—43.
11. Werkner W. // Medical Marketing, P. 5. ISSN 1210-9045. KW, 1994. — Р. 142—143.

Надійшла до редакції 18.01.2005.

A.P.Гудзенко, В.М.Толочко, С.В.Барнатович

АСПЕКТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

Приведены результаты анализа фармацевтического рынка антисептических лекарственных средств отечественного производства, свидетельствующие о перспективности его расширения на региональном уровне за счет производства фармацевтических фабрик. Одновременно это создаст конкурентное влияние на цены дистрибуторских компаний.

O.P.Gudzenko, V.M.Tolochko, S.V.Barnatovich

ASPECTS OF PHARMACEUTICAL MARKETING OF HOME PRODUCTION ANTISEPTICS

SUMMARY

We have suggested results of pharmaceutical marketing of home production antiseptics that testify about the perspective of its expansion on the regional level for the account of pharmaceutical plants production. At the same time it makes competitive influence on the distributive companies prices.

З.М.МНУШКО, д-р фармац. наук, проф., Н.В.ШОЛОЙКО,
Д.С.ВОЛОХ, д-р фармац. наук, проф.

Національний фармацевтичний університет,
Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця

ФАКТОР ЯКОСТІ ТОВАРІВ, РОБІТ ТА ПОСЛУГ У ПРОЦЕДУРІ ТЕНДЕРНИХ ЗАКУПІВЕЛЬ

Процедура закупівлі товарів, робіт та послуг на умовах тендеру (конкурсу) широко використовується у світовій практиці. Порядок і умови проведення тендерних торгів регламентуються не тільки міжнародними нормами і правилами великих міжнародних організацій та фінансових інститутів, але і законодавствами окремих країн. В Україні це Закон «Про закупівлю товарів, робіт та послуг за державні кошти», постанови Кабінету Міністрів України і розроблені на їх основі галузеві накази та інструкції.

Суттю будь-яких торгів є отримання товарів, робіт та послуг за найменшу вартість при оптимальній якості. Виходячи з цього, визначальним фактором при виборі переможця торгів є співвідношення ціни та якості в наданій претендентом пропозиції. Але який з цих факторів є найважливішим залежить від предмета торгів. Особливо цього співвідношення слід дотримуватися при закупівлі лікарських препаратів, виробів медичного призначення, медичного обладнання та інших необхідних в медичній галузі робіт та послуг. Аналіз міжнародної практики проведення торгів дасть змогу врахувати міжнародний досвід при розробці рекомендацій, які допоможуть забезпечити виконання основних тендерних процедур у галузі охорони здоров'я.

Керуючись чинним законодавством України та положеннями міжнародних фінансових організацій (Всесвітній банк, Європейський банк реконструкції та розвитку (ЄБРР), Комісія європейської спільноти та ін.), які регламентують процедуру проведення тендерів, торги можна класифікувати за такими показниками:

- за колом учасників (відкриті, закриті, з обмеженою участю та ін.);
- за визначенням допуску учасників (з кваліфікаційним відбором або без нього);
- за географічною ознакою (міжнародні, національні, місцеві);
- за процедурою вибору переможця (звичайні або спрощені) і т.д.;
- за визначенням предмета торгів (на поставку товарів, виконання робіт та надання послуг).

Сьогодні при закупівлі лікарських препаратів переможці торгів визначаються переважно за показником «найменша цінова пропозиція» [1]. Цей спосіб вибору є найбільш простим, і, на перший погляд, найбільш ефективним, але треба враховувати, що найменша ціна зовсім не передбачає необхідну якість і може використовуватися лише в тому разі, коли постачальники добре відомі в медичній галузі як виконавці і стабільно забезпечують високу якість продукції.

Вага фактора якості при оцінці пропозиції буде найвищою для тих закупівель товарів, які не виражаються тільки в кількісному еквіваленті. Тобто чим більш детально та зрозуміло можна описати предмет закупівлі (діагностичне та лікувальне медичне обладнання, лікарські препарати тощо), тим вище буде питома вага фактора ціни і нижче — якості. В міжнародній практиці співвідношення ціни та якості на зазначені види товарів виражаються як 70:30 або 80:20.

При закупівлі товарів, до яких відносяться лікарські препарати, вироби медичного призначення, лікувальне та діагностичне обладнання, вимоги до

якості та кількості мають бути прописані найбільш чітко. Тендерна документація повинна містити детальні технічні специфікації з описанням виду товарів, що закуповуються, та їх чіткі характеристики, включаючи найбільш повні параметри якості. Зважаючи на це, більш доцільним є виключно ціновий вибір без урахування якості, оскільки вона оговорена в тендерній документації і всі пропозиції містять однаково якісну продукцію.

Але, наприклад, в рекомендаціях Всесвітнього банку (WB Standard Bidding Documents) [2] зазначено, що перевага надається тому учаснику, який подав пропозицію з найменшою ціновою вартістю, і відразу ж зазначається те, що вона не завжди збігається з найменшою із запропонованих цін. Це пояснюється тим, що при поставці товарів і обладнання повинні враховуватися витрати на внутрішні перевезення, страхування, експлуатаційні витрати, потужність обладнання та сумісність його з уже існуючим, наявність запасних частин та можливості технічного обслуговування, а також переваги, пов'язані з навчанням обслуговуючого персоналу, безпекою, охороною навколошнього середовища. Подібні рекомендації є і в нормативних документах ЄБРР «Принципи і правила закупівель для проектів, що фінансуються Європейським банком реконструкції та розвитку» («Procurement Policies and Rules for Projects financed by the European Bank for Reconstruction and Development») [3].

Таким чином, переможець визначається за найменшою ціновою пропозицією, яка скорегована з урахуванням сум по інших параметрах оцінки (якісний фактор).

При проведенні *торгів на виконання робіт* досить важко детально описати їх з точки зору якості та кількості, тому що вони характеризуються рядом невідомих і змінних величин. Тендерна документація надто об'ємна (часто становить кілька томів з проектами, технічними умовами, кошторисами та ін.), підготовка її є копітким та дорогим процесом. Але замовник повинен іти на ці затрати, щоб якнайбільш точно і детально описати необхідні роботи і на основі цих умов провести оцінку за ціновим показником. Для оцінки пропозицій на виконання робіт варто скористатися послугами спеціалістів-консультантів, фахівців у галузі виконання заявлених робіт. У світовій практиці на таких торгах співвідношення ціни та якості є приблизно 60:40, а в окремих випадках — 50:50 [4].

Консультаційні послуги найменше піддаються точному опису. Послуги консультантів з організації та управління, проєктування, юристів та ін. дуже важко детально поділити на невеликі етапи і виразити в ціновій оцінці. Важливим є також рівень кваліфікації, досвід і час, коли потрібні консультації спеціаліста. Визначальним фактором у виборі консультантів в такому випадку буде якість. Деякі міжнародні організації розробили особливі рекомендації і правила, що відносяться лише до виконання послуг. Ціна у цьому разі має низьку питому вагу, а іноді її можна і взагалі не враховувати. Тому при виборі виконавця консультаційних послуг співвідношення ціна/якість може становити 0:100 або 20:80. Ці співвідношення ціни та якості закріплюються формально або у зазначених рекомендаціях по придбанню товарів, робіт та послуг, або в тендерній документації.

Висновок

Аналіз особливостей оцінки тендерних пропозицій для описаних видів торгів вказує на те, що в різних проаналізованих правилах та рекомендаціях ціновий фактор вважається основним для окремих видів торгів, але параметри якості тією або іншою мірою обов'язково беруться до уваги і мають різну питому вагу при окремих видах закупівель. До оцінки тендерних пропозицій потрібно залучати найдосвідченіших спеціалістів, які завжди враховують якіс-

ний фактор, навіть коли він не чітко прописаний. Міжнародний досвід проведення тендерних процедур показує, що тільки ціновий вибір не зможе забезпечити надання товарів, робіт та послуг на належному якісному рівні і не сприятиме оптимальному використанню бюджетних коштів та інвестицій на задоволення необхідних потреб у товарах, роботах та послугах. Урахування якісних факторів дасть можливість найбільш повно реалізувати основну мету тендерів — отримання товарів, робіт та послуг за найменшу вартість при найвищій якості.

1. Закон України № 14 від 22.02.2000 р. «Про закупівлю товарів, робіт і послуг за державні кошти». — Відомості Верховної Ради. — 2000. — № 20. — С. 148.
2. Інструкційні матеріали по закупівлі товарів, робіт, послуг Всесвітнього банку. <http://www.worldbank.org>
3. Інструкційні матеріали по закупівлі товарів, робіт, послуг Європейського банку реконструкції та розвитку. <http://www.ebrd.com>
4. Інструкційні матеріали по закупівлі товарів, робіт, послуг Представництва Європейської комісії. <http://www.eur.ru>

Надійшла до редакції 18.01.2005.

З.Н.Мнушко, Н.В.Шолойко, Д.С.Волох

**ФАКТОР КАЧЕСТВА ТОВАРОВ, РАБОТ И УСЛУГ
В ПРОЦЕДУРЕ ТЕНДЕРНЫХ ЗАКУПОК**

Предложен анализ международной практики проведения процедуры тендерных торгов для определения влияния соотношения цены и качества в зависимости от предмета торгов (товары, работы, услуги) на выбор исполнителя.

Z.N.Mnushko, N.V.Sholoyko, D.S.Voloh

**THE FACTOR OF QUALITY OF GOODS, WORKS AND SERVICES
IN THE PROCEDURE OF PROCUREMENT**

SUMMARY

There is an international practice analysis of tender procedures in the article. This given for the purpose to determine the influence of correlation between price and quality in depending on subject matter of sales (goods, works, services) on performer's choice.

Фармацеекономіка

УДК 615.33

О.М.ЗАЛІСЬКА, д-р фармац. наук

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**ФОРМУВАННЯ І РОЗВИТОК МЕТОДОЛОГІЇ
ФАРМАЦЕЕКОНОМІКИ ЯК НАУКИ**

Провідною характеристикою прогресу є розвиток науки, ускладнення її структури та інтенсивні процеси встановлення зв'язків між дисциплінами, що вважалися традиційно самостійними. Відбувається взаємопроникнення ідей, методів, результатів, виникнення «міждисциплінарних, пограничних» наук (біофармація, клінічна фармація), формування нових наукових дисциплін (фармацеекономіка, економіка здоров'я). При цьому наука визначається як організаційна та інформаційна система для отримання нових знань. Відповідно «нова дисципліна повинна бути постачальником інформації, необхідної для прийняття рішень, і водночас розробляти методи для їх впровадження в практику» [2].

Розвиток фармацевтичної науки в Україні в останні десятиріччя зумовлений такими головними причинами:

- впровадженням ринкових механізмів в економіку;
- створенням нових лікарських засобів для лікування і профілактики захворювань;
- розвитком фармацевтичного ринку: ростом номенклатури дженеричних лікарських засобів, фармацевтичного конкурентного середовища (оптової та роздрібної ланки);
- підготовкою нових фармацевтичних кадрів (зокрема клінічних провізорів).

Класифікація сучасної фармацевтичної науки залежить від складних процесів інтеграції та диференціації, які відбуваються в наукових галузях. Для створення нової фармацевтичної науки необхідно:

- визначити предмет та об'єкти досліджень;
- ввести специфічні поняття, терміни, що відповідають цьому предмету;
- відкрити принцип або теорію, що пояснює багато фактів [8].

У 1988 р. Б.Л.Парновський та Л.П.Смирнова обґрунтували методологію організації та економіки фармації (ОЕФ) і показали, що вона є самостійною науковою дисципліною. Був визначений предмет та об'єкти її досліджень, методи аналізу для показників фінансової діяльності аптек, для процесу споживання і потреби в лікарських засобах [10].

Метою нашої роботи було дослідити предмет, об'єкти та сукупність методів фармакоекономіки як самостійної науки. Фармакоекономіка — найбільш молода профільна фармацевтична наука, яка активно розвинулася з 70-х років ХХ ст. у країнах Заходу. Вона виникла для вирішення розходжень між зростаючими потребами фармакотерапії (нові лікарські засоби для лікування і профілактики) та обмеженими фінансовими можливостями системи охорони здоров'я кожної країни [3, 6, 7, 15–17]. Перші фармакоекономічні дослідження акцентували увагу на вивчені витрат на лікування певного захворювання, тобто проводилися дослідження методом «вартість захворювання». При цьому не враховували ефективність різних схем лікування, особливо нових препаратів.

Вперше термін «фармакоекономіка» введений у 1986 р. на Конгресі фармацевтів Канади в Торонто, коли Ray Townsend використав його у своїй доповіді про клінічне дослідження нового лікарського засобу «Зидовудин» для лікування СНІДУ. Тоді методом моделювання було показано, що вартість лікування цим препаратом становила 10 тис. доларів, при цьому тривалість життя хворого зростала на один рік [16]. R. Townsend дав таке початкове визначення: «фармакоекономіка описує та аналізує витрати на фармакотерапію для медичної системи та суспільства». Пізніше він доповнив його таким чином «... витрати та якість життя внаслідок лікування, пов'язаного з використанням нових лікарських засобів» [16]. За даними J.F.Mauskopf [16], «фармакоекономіка — це вимірювання та представлення порівняльних даних щодо результатів лікування, які характеризують наслідки використання нових лікарських засобів». Отже, основний акцент фармакоекономічних досліджень полягає у порівняльному аналізі нових та існуючих лікарських засобів для визначення їх терапевтичних, економічних, соціальних переваг.

Згідно з визначенням професора Йоркського університету M.Drummond [14] фармакоекономіка/економіка здоров'я (Pharmacoeconomics/Health economy) — це економічна оцінка медичної допомоги, коли вимірюють і порівнюють витрати (Cost), результати лікування (Outcomes) та інтерпретують їх при прийнятті рішень: на рівні держави — для раціонального використання ресурсів на охорону здоров'я населення і для створення рекомендацій фармацевтичним виробникам (для впровадження та реалізації ефективних, безпечних ліків); на

місцевому рівні, зокрема на рівні лікарні, практичних лікарів, хворих, — для забезпечення раціональної фармакотерапії.

Результативність і ефективність науки залежать не лише від рівня управління, але, значною мірою, і від форм та методів збирання, обробки і поширення наукових знань. Активне формування інформаційних зв'язків між науковцями та їх організаціями, створення каналів передачі інформації є специфічною ознакою науки як системи для створення нових знань.

Для поширення та обміну інформації з фармакоекономіки діє Міжнародне товариство фармакоекономічних досліджень. На даний час складений глосарій з фармакоекономіки, який рекомендується Міжнародним товариством фармакоекономічних досліджень і включає 41 термін, що широко використовується у світовій практиці. Провідну роль у процесі наукових комунікацій відіграють періодичні видання. Зокрема, у світі публікується міжнародний журнал «Фармакоекономіка» та щотижнева газета «Фармакоекономіка, новини». Результати світових фармакоекономічних досліджень також представлені в журналі «Цінності в охороні здоров'я» («Value in Health») [11, 18]. Для систематизації інформації з фармакоекономіки у світі створена база даних Кокрейна, яка містить відфільтровану інформацію про результати досліджень щодо ефективності, безпечності і витрат на різні схеми лікування.

Нашим завданням було вивчити об'єкти та предмет досліджень фармакоекономіки. Проведений нами аналіз даних літератури та в мережі Медлайн свідчить, що основний предмет дослідження фармакоекономіки становлять:

- терапевтична ефективність (effectiveness) лікарських засобів за даними порівняльних рандомізованих клінічних досліджень та за даними практичних досліджень;
- безпечності (safety) лікарських засобів за даними фармакоепідеміологічних досліджень у кожній державі;
- результати лікування (outcomes) — досягнення позитивних змін у перебігу захворювання, які можна представити у показниках, релевантних для всього суспільства, — зменшенні захворюваності, смертності, частоти серйозних ускладнень, госпіталізації тощо;
- якість життя (quality of life) — показники оцінки фізичного, психолічного, соціального аспектів життя, інших параметрів (біль, безсоння, депресія тощо) внаслідок проведеного лікування;
- витрати (costs) — економічні витрати на проведення альтернативних схем фармакотерапії [1–3, 6, 7].

Процес формування теорії фармакоекономіки активно продовжується, отже, доцільно проаналізувати основні завдання, які вирішує фармакоекономіка. Привідними прикладними напрямками фармакоекономічних досліджень є:

- вивчення переваг нового лікарського засобу порівняно з існуючими препаратами за показниками ефективності і/або безпечності (відсутність побічних, небажаних реакцій) та відповідних витрат на лікування ним;
- визначення переваг нового лікарського засобу за впливом на якість життя пацієнта, збільшення тривалості життя, стандартизованого за якістю;
- визначення переліку препаратів (Формулярів), витрати на які відшкодовуються бюджетом та через страхові фонди на рівні держави, регіону, лікувального закладу;
- вивчення compliance — згоди хворого дотримуватися вимог лікування та економічні переваги цієї згоди;
- визначення економічної ефективності фармацевтичної опіки, що проводиться при різних захворюваннях;
- аналіз споживання груп лікарських засобів у «встановлених добових дозах» згідно з рекомендаціями ВООЗ на рівні держави, регіону, лікувально-го закладу;

- визначення потреби в лікарських засобах та відповідного фінансового забезпечення витрат для лікування захворювання з бюджетних чи страхових коштів або коштів хворого;
- обґрутування розробки нового препарату, ефективності витрат на його створення та впровадження на ринок [12–18].

Слід зазначити, що для фармакоекономіки специфічним є вивчення терапевтичної ефективності лікарських засобів — показника, який відображає співвідношення між прийомом лікарського засобу та його ефективністю. Терапевтична ефективність ілюструє різницю між величиною ефекту досліджуваного препарату порівняно з плацебо або іншим лікарським засобом за звичайних обставин лікарської практики. Показники змін якості життя в результаті лікування також є специфічним предметом досліджень у фармакоекономіці.

Отже, для фармакоекономіки об'єктами дослідження є схеми лікування (профілактики) захворювання з точки зору їх терапевтичної ефективності, показників якості життя та витрат; рецепти на лікарські засоби — для оцінки тенденцій прописування та споживання ліків; статистична звітність про захворюваність, смертність, щоб оцінити наслідки лікування при використанні лікарського засобу; показники витрат на фармакотерапію з державних і страхових фондів та коштів хворих.

Можна констатувати, що об'єкти та предмет досліджень фармакоекономіки є специфічними, водночас близькими до медичних, економічних, соціальних дисциплін і спорідненими до організації та економіки фармації, особливо у плані вивчення рецептів та споживання ліків. Слід відзначити, що у фармакоекономіці сформований власний інструмент для аналізу споживання ліків у «встановлених добових дозах» лікарських засобів.

Відомо, що в країнах Заходу фармакоекономічний аналіз «вартість—ефективність» (cost—effectiveness) найбільше використовується у фармакоекономічних дослідженнях і включений у Рекомендації (стандарти) з оцінки фармацевтичних продуктів в Австралії, Великобританії, Канаді, США [12]. З 90-х років ХХ ст. M.R.Gold і співавтори розробили керівні принципи для наукових досліджень лікарських засобів [19]. У 1996 р. B.Langley і S.Sullivan запропонували керівні принципи для порівняльного аналізу корисності та ефективності фармацевтичних засобів і витрат для системи охорони здоров'я у США [13]. Метод «вартість—ефективність» дозволяє порівняти як витрати, так і ефективність альтернативних схем фармакотерапії (медичних технологій), що характеризуються біологічними змінами. B.O'Brien і співавтори [13] довели, що головна мета цього аналізу — визначити не найдешевший, а більш ефективний лікарський засіб, який за оптимальною ціною дає кращі результати лікування при певному захворюванні [13]. Для встановлення переваг однієї із схем фармакотерапії використовується показник — терапевтична ефективність лікарського засобу (effectiveness), яка характеризує ступінь позитивного впливу лікарського засобу на перебіг хвороби. Вона визначається в показниках зниження захворюваності і смертності, що вимагає довготривалих досліджень. В ідеалі ці дані отримують з рандомізованих контролюваних клінічних досліджень лікарських засобів. Якщо вони відсутні (не опубліковані), то використовуються дані доказової медицини — систематизовані та статистично оброблені показники ефективності лікарських засобів згідно з проведеними дослідженнями. Також використовується визначення ефекту (effect) лікарського засобу, наприклад, показники зміни рівня глікемії, глюкозильованого гемоглобіну у крові — для цукрознижуvalьних препаратів, рівня ліпідемії — для гіполіпідемічних засобів, показників артеріального тиску — для гіпотензивних препаратів тощо.

При оцінюванні витрат (costs) на фармакотерапію альтернативними препаратами необхідно враховувати прямі медичні та прямі немедичні витрати. До

прямих витрат належать: вартість лікарського засобу на час дослідження (мінімальна оптова ціна з урахуванням рівня націнки для стаціонарного чи амбулаторного лікування) на курс фармакотерапії, вартість допоміжних матеріалів, вартість проведення терапевтичного моніторингу препарату і діагностичних заходів. Непрямі медичні витрати включають вартість додаткових лабораторних обстежень під час лікування, консультацій у лікарів, призначення додаткових ліків для усунення побічної дії, збільшення термінів госпіталізації тощо [3–7, 12, 14–16].

Нами систематизовані дані літератури про те, що фармаекономічний аналіз «вартість—користь» (cost—utility) лікарських засобів базується на оцінюванні хворим позитивних змін у стані здоров'я: збільшення тривалості життя, поліпшення його якості. Оцінка якості життя (фізичних, психологічних, соціальних та емоційних аспектів здоров'я) проводиться у показниках, регламентованих ВООЗ. Відповідно до цих критеріїв оцінки якості життя у світі розроблені спеціальні збірники запитань, що застосовують при різних захворюваннях. У 1999 р. чотири організації підготували рекомендації з оцінки якості життя при використанні лікарських засобів: це Група Європейських регуляторних питань з оцінки якості життя Інституту MAPI (Франція), Міжнародне товариство фармаекономічних досліджень і результатів лікування, Комітет фармацевтичних виробників з досліджень медичних результатів. Відбувається узгодження і гармонізація вимог до оцінки якості життя внаслідок використання лікарських засобів та виробів медичного призначення.

Наукова інформація з фармаекономіки накопичується у документальній формі, найчастіше у формі публікацій. Ріст кількості статей з фармаекономіки описується експоненціальною залежністю. Зокрема, за даними D.S.McKenna і співавторів [18] перші публікації щодо витрат та оцінки показників якості життя внаслідок фармакотерапії з'явились у 60-ті роки ХХ ст. У 1964—1975 рр. кількість публікацій у Медлайн становила 64, за період 1981—1990 рр. вона зросла до 5083, за період 1991—1996 рр. — до 8136 публікацій, у 2002 р. було опубліковано більше 10 тис. статей про результати фармаекономічного аналізу методом «вартість—користь» [18].

В Україні на даний час вітчизняними спеціалістами проведено адаптацію та валідацію збірників запитань для оцінки якості життя при бронхіальній астмі, аденомі передміхурової залози, ревматоїдному артриті. Триває адаптація інших збірників запитань для загальної оцінки якості життя при різних патологіях [9, 11]. Проте оскільки проведення аналізу «вартість—користь» є проблемним у нашій країні через відсутність більшості адаптованих для України збірників запитань, для оцінки якості життя хворих доцільно використовувати моделювання.

Методологія фармаекономіки базується на широкому використанні моделювання як при оцінюванні ефективності, безпечності лікарських засобів, так і при економічних оцінках. При моделюванні використовується інформація з джерел літератури, яка може доповнюватися даними з експерименту чи спостереження [12, 16, 19]. Така інформація є базовою конструкцією моделі, на основі якої можливо оцінити ефективність досліджуваних медичних технологій. Метод спостереження або чисто експериментальний спосіб у фармаекономічних дослідженнях пов'язаний з фінансовими, часовими, інколи навіть з етичними проблемами доступності інформації. За основу використовують сучасні дані літератури, що одержані при клінічних дослідженнях, потім їх доповнюють даними, одержаними при спостереженні або в експерименті.

Нами обґрутовано, що на сучасному етапі розвитку фармацевтичного ринку в Україні доцільно проводити фармаекономічний аналіз «мінімізація

вартості». Він включає порівняння альтернативних схем фармакотерапії, коли доведено, що різні лікарські засоби мають однакову терапевтичну ефективність; при цьому з цих схем обирається менш вартісна [4, 5]. Цей аналіз використовується для порівняння оригінальних та дженеричних препаратів, препаратів-аналогів при обов'язковій умові їх біоеквівалентності. На фармацевтичному ринку нашої країни є значна кількість дженериків різних виробників, тому порівняння витрат на курс лікування є доцільним для зменшення необґрутованих витрат при забезпеченні хворих за кошти держбюджету або страхових фондів.

Фармаекономічний метод «вартість—вигода» є менш опрацьованим і використовується для оцінки вигоди фармакотерапії, яка виражена у фінансових показниках, зокрема, при проведенні щеплення, ранньої діагностики, профілактики захворювань. Аналіз «вартість захворювання» проводиться для оцінки фінансових витрат на фармакотерапію певного захворювання на основі статистичних даних про кількість хворих та середньої вартості лікування в конкретній країні [11, 12].

Узагальнюючи результати систематизації даних про предмет, об'єкти і методи досліджень, можна констатувати, що фармаекономіка вивчає і порівнює співвідношення між ефективністю, безпечною, якістю життя та витратами при альтернативних схемах фармакотерапії захворювання для досягнення оптимальної вигоди для хвого і суспільства з метою прийняття управлінських рішень щодо фінансування нових медичних (фармацевтичних) технологій та раціонального використання коштів.

Взаємозв'язки предмета, об'єктів досліджень, методів аналізу у фармаекономіці представлено на вищеведеній схемі.

Як показано на схемі, фармаекономіка є міждисциплінарною науковою, яка інтегрує дані з медицини, фармації та економіки, вивчає їх, використовуючи специфічні методи фармаекономічного аналізу та моделювання. Особливість фармаекономіки полягає в необхідності розробки методик фармаекономічного аналізу на підставі даних, отриманих у кожній державі, враховуючи її епідеміологічну ситуацію, джерела фінансування лікарського забезпечення, ціни на лікарські засоби на фармацевтичному ринку тощо.

Таким чином, фармаекономіка є самостійною сучасною науковою, яка має розвинуту методологічну базу, наукові школи у світі, форми міжнародного обміну науковою інформацією та співпраці. В Україні доцільно ширше використовувати досягнення фармаекономіки як науки для створення страхової медичної системи і Державного формуляру при реалізації Державної програми забезпечення населення лікарськими засобами на 2004—2010 pp.[1].

Висновок

З використанням підходів наукознавства досліджено розвиток фармаекономіки, проаналізовано предмет та об'єкти її досліджень. Розглянуто методологію основних методів фармаекономічного аналізу та їх застосування.



1. Державна програма забезпечення населення лікарськими засобами на 2004—2010 рр. // Офіц. вісн. України. — 2003. — № 31. — С. 56—59.
2. Добров Г.М., Коренной А.А. Наука: информация и управление (Информац. пробл. управления наукой). — М.: Сов. радио, 1977. — 256 с.
3. Заліська О.М. // Фармац. журн. — 2000. — № 5. — С. 15—19.
4. Заліська О.М. Теоретичні основи та практичне використання фармакоекономіки в Україні: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. — 2004. — 33 с.
5. Заліська О.М., Парновський Б.Л. // Клін. фармація. — 2000. — Т. 4, № 4. — С. 40—44.
6. Заліська О.М., Парновський Б.Л. // Фармац. журн. — 2001. — № 6. — С. 7—12.
7. Заліська О.М., Парновський Б.Л. // Ліки України. — 2003. — № 7—8. — С. 53—56.
8. Коренной А.А. Информация и коммуникация. — К.: Наук. думка, 1986. — 143 с.
9. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — 140 с.
10. Парновский Б.Л., Смирнова Л.Ф. // Фармация. — 1988. — № 2. — С. 10—15.
11. Фещенко Ю.І., Мостовий Ю.М., Бабійчук Ю.В. // Укр. пульмоол. журн. — 2002. — № 3. — С. 9—11.
12. Bonk R.J. Pharmacoeconomics in Perspective. A Primer on Research, Techniques, and Information. — Binghamton, NY: Pharmaceutical Products Press, 1999. — 116 p.
13. Drummond M.F., O'Brien B., Stoddart G.L. et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. — 2nd ed. — Oxford: Oxford University Press, 1997. — 305 p.
14. Drummond M.F., McGuire A. Economic evaluation in health care: merging theory with practice. — Oxford: Oxford University Press, 2001. — 286 p.
15. Johansson M., O'Brien B. // Medical Decision Making. — 1998. — № 18. — Р. 1—3.
16. Mauskopf J.F. // Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. — 2001. — Vol. 1, № 1. — Р. 1—3.
17. McCombs J.S. // American Journal of Hypertension. — 1999. — № 11. — Р. 112—119.
18. McKenna P.S., Doward L.D., Meads D. et al. // Value in Health. — 2004. — Vol. 7, Issue 1. — Р. 39.
19. Russell L.B., Siegel J.E., Daniels N. et al. // Cost-effectiveness in Health and Medicine. — Oxford: Oxford University Press, 1996. — Р. 3—24.

Надійшла до редакції 18.01.2005.

O.H.Залиская

ФОРМИРОВАНИЕ И РАЗВИТИЕ МЕТОДОЛОГИИ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ КАК НАУКИ

С использованием подходов научеведения проведена систематизация научных основ фармакоэкономики: предмета, объектов исследований, методов фармакоэкономического анализа.

O.M.Zaliska

FORMATION AND DEVELOPMENT OF METHODOLOGY OF PHARMACOECONOMICS AS SCIENCES

SUMMARY

Using approaches of science ordering of pharmacoeconomic bases is carried out: a subject, objects of researches, of pharmacoeconomic analysis methods.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КАДРИ

УДК 615:608.3

М.В.СЛАБИЙ, канд. фармац. наук, доц., Б.Л.ПАРНОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф., О.М.ЗАЛІСЬКА, д-р фармац. наук

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КАДРІВ В УКРАЇНІ ЗА 1993—2004 РОКИ

У 1994 р. на замовлення Міністерства охорони здоров'я було проведено аналіз стану забезпечення України фармацевтичними кадрами з визначенням показників їх розподілу на рівні 25 областей і міст Києва та Севастополя [1]. При цьому було встановлено, що за показниками забезпеченості фармацевтичними кадрами — чисельністю населення на одного провізора та кількістю про-

© Колектив авторів, 2005

візорів на 10 тис. населення — Україна поступається розвинутим країнам світу. За даними на 01.01.1993 р. в аптечній мережі України працювали 19 524 провізори та 24 127 фармацевтів (з середньою фармацевтичною освітою), співвідношення яких становило 1:1,24. На час дослідження було доведено, що оптимальне співвідношення між кількістю провізорів та фармацевтів повинно бути 1:1.

За роки незалежності кадровий потенціал фармацевтичної служби України виявив тенденцію до зростання, насамперед внаслідок відкриття нових фармацевтичних факультетів у мережі вищих навчальних закладів. Одночасно спостерігалося збільшення кількості аптечних закладів різних форм власності, а ціла низка аптек перейшла виключно на відпуск готових лікарських засобів без їх екстемпорального виготовлення. Все це привело до суттєвих змін загальної картини фармацевтичних кадрів в Україні та в її окремих регіонах. Зокрема, на сьогоднішній день спеціальних досліджень вимагає визначення оптимального співвідношення між кількістю провізорів та фармацевтів (з середньою освітою).

Метою даної роботи було вивчити стан і динаміку забезпеченості України фармацевтичними кадрами за останнє десятиріччя, порівняти одержані дані з аналогічними показниками розвинутих держав, а також розробити модель оцінки забезпеченості фармацевтичними кадрами України в цілому та її областей зокрема.

Завданнями нашої роботи було:

- провести аналіз стану реальної забезпеченості фармацевтичними кадрами у розрізі деяких областей та міст України на 01.01.2005 р.;
- порівняти показники забезпеченості фармацевтичними кадрами на 10 тис. населення в Україні та в деяких країнах Європи з встановленням тенденцій їх динаміки;
- провести аналіз динаміки фармацевтичного кадрового потенціалу за 1993—2004 рр. за показниками загальної кількості провізорів та фармацевтів (з середньою освітою), їх чисельності на 10 тис. населення та співвідношення;
- вивчити показники забезпеченості фармацевтичними кадрами сукупності 16 областей України і міста Севастополя з їх порівняльним аналізом.

На першому етапі ми порівняли показники забезпеченості фармацевтичними кадрами України і деяких провідних держав, зокрема Великобританії, Франції, ФРН, а також постсоціалістичних країн — Польщі, Угорщини, Чехії, Російської Федерації за даними ВООЗ [2] (табл. 1).

Як свідчать дані, наведені в табл. 1, Таблиця 1

в Україні кількість спеціалістів з вищою фармацевтичною освітою значно менша, ніж у Франції, Великобританії, Німеччині, незначно відрізняється від показників Угорщини, Чехії, проте значно перевищує аналогічний показник у Російській Федерації.

Для моделювання стану забезпечення України фармацевтичними кадрами використовували звітні показники кадрового потенціалу, одержані відповідно до листа МОЗ України № 237/ІІ-2 від 26.07.2004 р. Статистичні показники щодо фармацевтичних кадрів були представлені з 16-ти областей України: Волин-

Забезпеченість спеціалістами — лікарями та фармацевтами (провізорами) у деяких європейських країнах (на 10 тис. населення)

Країна	Лікарі	Фармацевти
Австрія	30,8	5,6
Великобританія	16,4	5,8
Німеччина	35,8	5,8
Польща	22,6	5,2
Російська Федерація	41,9	0,7*
Угорщина	35,1	4,9
Україна	30,0	4,7*
Фінляндія	30,7	14,8
Франція	32,8	10,2
Чехія	33,7	4,9

*Провізори.

ської, Житомирської, Закарпатської, Івано-Франківської, Київської, Луцької, Львівської, Миколаївської, Полтавської, Рівненської, Сумської, Херсонської, Хмельницької, Черкаської, Чернівецької, Чернігівської та з міста Севастополя. Інтегрально кадровий потенціал становить 8677 провізорів та 11 923 фармацевти. Станом на 01.01.1993 р. у зазначених областях та в місті Севастополі загалом працювало 44,1 % від загальної сукупності провізорів та 49,4 % фармацевтів України. Отже, досліджувану сукупність 16-ти вищезазначених областей та міста Севастополя можна вважати достатньо репрезентативною для вивчення стану фармацевтичних кадрів на рівні держави в цілому. У перспективі хотілось би розширити досліджувану сукупність, насамперед за рахунок показників у Харківській області, де діє Національний фармацевтичний університет і значна кількість фармацевтичних підприємств.

Результати аналізу чисельності провізорів на 10 тис. населення у досліженній сукупності та в розрізі областей (міста) наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Чисельність і співвідношення провізорів та фармацевтів у деяких областях України станом на 01.01.1993 р. та 01.01.2005 р.

Область (місто)	На 01.01.1993 р.			На 01.01.2005 р.			Приріст кількості провізорів, %
	чисельність населення, тис.	кількість провізорів	кількість провізорів на 10 тис. населення	чисельність населення, тис.	кількість провізорів	кількість провізорів на 10 тис. населення	
Волинська	1074,8	348	3,2	1047,0	366	3,5	5,2
Житомирська	1503,0	317	2,1	1354,1	303	2,2	- 4,4
Закарпатська	1277,7	385	3,0	1249,6	357	2,9	- 7,3
Івано-Франківська	1540,7	402	2,6	1395,6	419	3,0	4,2
Київська	1932,3	668	3,5	1788,0	538	3,0	- 19,5
Луганська	2880,3	798	2,8	2459,1	735	2,9	- 7,9
Львівська	2756,6	1554	5,6	2592,6	1786	6,9	14,9
Миколаївська	1358,0	509	3,7	1235,7	407	3,3	- 20,0
Полтавська	1765,8	596	3,4	1583,2	621	3,9	4,2
Рівненська	1183,8	331	2,8	1162,4	390	3,4	17,8
Сумська	1427,0	482	3,4	1254,5	471	5,4	- 2,3
Херсонська	1278,2	400	3,1	1145,4	438	3,8	9,5
Хмельницька	1521,6	409	2,7	1395,9	374	2,7	- 8,6
Черкаська	1532,0	489	3,2	1366,7	508	3,7	3,9
Чернівецька	948,6	253	2,7	912,9	266	2,9	5,1
Чернігівська	1380,8	452	3,3	1199,1	481	4,0	6,4
Севастополь	416,3	215	5,1	378,2	204	3,8	- 5,1
Усього:	25 777,5	8608	3,3	23 520,0	8664	3,7	0,7

Отже, як видно з даних, наведених у табл. 2, за 12 років (з 1993 до 2005) чисельність провізорів досліджуваної сукупності збільшилась на 0,7 %. Фактичне зростання кількості провізорів на 10 тис. населення відбулося через зменшення загальної чисельності населення. Найвищий приріст кількості провізорів (більше 10 %) спостерігається у Рівненській та Львівській областях, нижчий приріст — у Чернігівській, Волинській, Чернівецькій, Івано-Франківській, Полтавській, Черкаській та Херсонській областях. Суттєво (до 20 %) зменшилась кількість провізорів у Миколаївській та Київській областях, а також у Хмельницькій, Луганській, Закарпатській областях і в місті Севастополі.

Для наближення показників забезпеченості України фармацевтичними кадрами до аналогічних показників в європейських державах освітня підготовка провізорів на нових фармацевтичних факультетах є раціональним шляхом оптимізації кадрового забезпечення.

Результати порівняльного аналізу показників щодо співвідношення між кількістю провізорів та фармацевтів на 01.01.1993 р. та 01.01.2005 р. наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Кількість і співвідношення провізорів та фармацевтів у деяких областях України станом на 01.01.1993 р. та 01.01.2005 р.

Область (місто)	На 01.01.1993 р.			На 01.01.2005 р.		
	кількість провізорів	кількість фармацевтів	кількість фармацевтів на 1-го провізора	кількість провізорів	кількість фармацевтів	кількість фармацевтів на 1-го провізора
Волинська	348	439	1,3	366	566	1,5
Житомирська	317	1081	3,4	303	1016	3,4
Закарпатська	385	410	1,1	357	579	1,6
Івано-Франківська	402	609	1,5	419	580	1,4
Київська	668	866	1,3	538	705	1,3
Луганська	798	1615	2,0	735	1711	2,3
Львівська	1554	839	0,5	1786	916	0,5
Миколаївська	509	663	1,3	407	534	1,3
Полтавська	596	785	1,3	621	847	1,4
Рівненська	331	516	1,6	390	561	1,4
Сумська	482	670	1,4	471	552	1,2
Херсонська	400	690	1,7	438	725	1,7
Хмельницька	409	726	1,8	374	608	1,6
Черкаська	489	730	1,5	508	759	1,5
Чернівецька	253	416	1,6	266	469	1,8
Чернігівська	452	614	1,4	481	543	1,1
Севастополь	215	249	1,2	204	262	1,3
Усього:	8608	11 918	1,4	8664	11 923	1,4

За даними, наведеними в табл. 3, за досліджуваний період співвідношення між кількістю фармацевтів на одного провізора не змінилося, тобто темпи росту підготовки спеціалістів з вищою фармацевтичною освітою не випереджають відповідного показника для спеціалістів з середньою фармацевтичною освітою. Питання інтенсифікації підготовки провізорських кадрів в Україні лишається актуальним, особливо з урахуванням положень Болонської декларації.

Висновки

1. Проведений аналіз динаміки фармацевтичних кадрів в Україні за період 1993–2005 рр. на прикладі сукупності 16-ти областей України і міста Севастополя показав, що кількість провізорів зросла на 0,7 %, а показник забезпеченості на 10 тис. населення — від 3,3 (1993 р.) до 3,7 (2005 р.) за рахунок зменшення чисельності населення.

2. Виявлено, що кількість фармацевтів (середня освіта) за досліджуваний період, а також кількість фармацевтів на одного провізора практично не змінилися, тому питання інтенсифікації підготовки провізорських кадрів в Україні лишається актуальним.

1. Силка Л.І., Парновський Б.Л., Заліська О.М. // Фармац. журн. — 1994. — № 2. — С. 38—43.
2. European Statistical Report. — WHO. — 2002. — www.who.int

Надійшла до редакції 21.02.2005.

М.В.Слабый, Б.Л.Парновский, О.Н.Залиская

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КАДРОВ В УКРАИНЕ ЗА 1993—2004 ГОДЫ

Проведен анализ динамики фармацевтических кадров в Украине по состоянию на 01.01.1993 и 01.01.2005 года на примере 16-ти областей Украины и города Севастополя. Установлено, что количество провизоров за исследуемый период возросло на 0,7 %, а показатель обеспеченности на 10 тыс. населения — от 3,3 (1993 г.) до 3,7 (2005 г.) за счет уменьшения численности населения.

Количество фармацевтов за исследуемый период, а также количество фармацевтов на одного провизора не изменилось, в связи с чем вопросы интенсификации подготовки провизорских кадров в Украине остаются актуальными.

M.V.Slabyj, B.L.Parnovsky, O.M.Zaliska

THE ANALYSIS OF DYNAMICS OF THE PHARMACEUTICAL STAFF IN UKRAINE FOR 1993—2004 YEARS

SUMMARY

The analysis of dynamics of the pharmaceutical staff in Ukraine as of 01.01.1993 years and 01.01.2005 years is carried out by the example of 16 areas of Ukraine and s. Sevastopol. It is established, that the quantity of pharmacists has increased by 0,7 %, and a parameter security on 10 thousand the population from 3,3 (1993) up to 3,7 (2005) due to reduction of a population.

Quantity pharmacists (secondary education) for the researched period, and also quantity of pharmacists on 1 pharmacist has not changed in this connection questions of an intensification of preparation pharmacists remain actual in Ukraine.

УДК 658.310.8.012.32:615.012

*В.А.ЗАГОРІЙ, д-р фармац. наук, О.А.НОСЕНКО, здобувач,
С.В.ХИМЕНКО, канд. фармац. наук, доц., Л.Ю.ДЬЯКОВА, асистент*

*Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,
Національний фармацевтичний університет*

ОРГАНІЗАЦІЙНЕ ПРОЕКТУВАННЯ СТРУКТУРИ УПРАВЛІННЯ ПЕРСОНАЛОМ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПІДПРИЄМСТВА

Сучасна система якості в загальноекономічній інтерпретації — це взаємо-ув'язана праця всього трудового колективу на кожному етапі життя виробу, включаючи маркетинг, проектування, матеріально-технічне забезпечення, підготовку і розробку виробничих процесів, безпосередньо виробництво, контроль, проведення випробувань, упаковку, зберігання, реалізацію, монтаж, експлуатацію, післяпродажний супровід. Кожен етап підтримування безперервної системи якості забезпечують люди, колектив, особистість. Важливо підготувати систему якості до роботи в нових умовах, до чіткості виконання необхідних вимог. Подолання стереотипів, зміна світогляду — процес значно складніший, ніж введення в дію нового обладнання. Тому першочергового значення набуває найбільш повне та ефективне використання людського фактора [4, 5].

Для правильного добору, обліку, розміщення та оптимального використання персоналу підприємство повинно мати чітку організаційну структуру, яка б наочно відображала підпорядкованість, взаємозв'язок, конкретні функції кожної ланки в досягненні поставленої мети. Крім того, наявність такої структури передбачена розділом «Персонал» Правил GMP [2].

© Колектив авторів, 2005

Аналіз наданих підприємствами схем організаційних структур дозволив встановити, що вони, по-перше, носять умовний характер, оскільки не відображають зв'язок між різними підрозділами, по-друге, не приведені до єдиних стандартів, хоча підприємства працюють в одній галузі, дотримуючись однакових нормативних документів. На основі наданих матеріалів та опитування керівництва досліджуваних підприємствами нами була розроблена типова організаційна структура фармацевтичного підприємства (схема 1). Ключове місце у цій структурі займають посади директора з виробництва, головного технолога, директора з якості та директора з персоналу, які знаходяться на одному управлінському рівні і не підпорядковані одна одній.

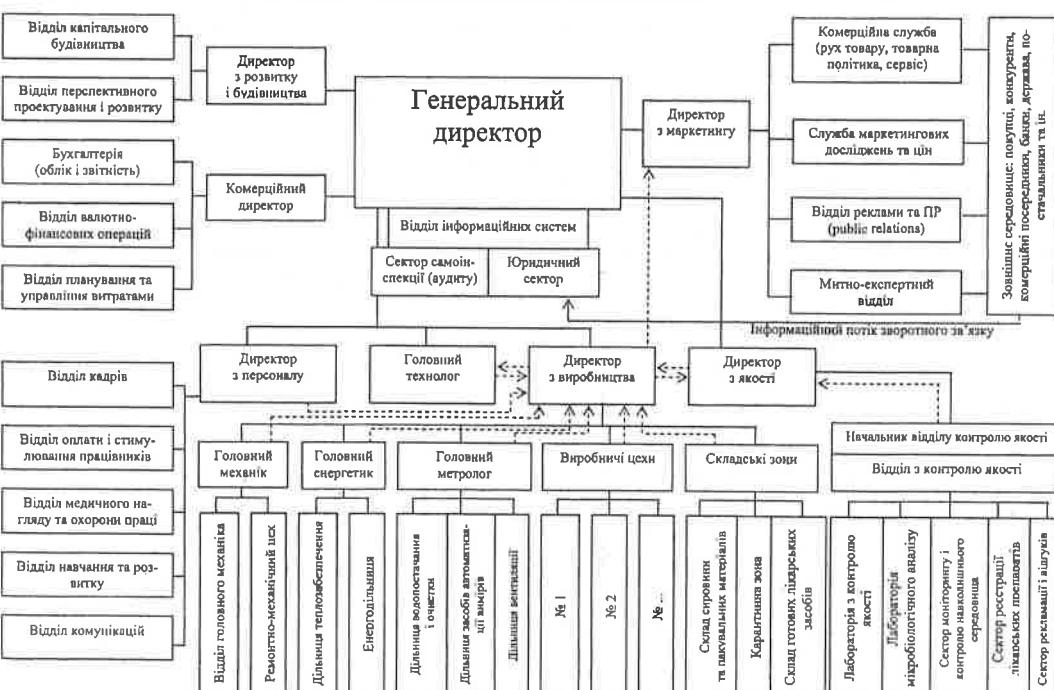
Робота в межах кожної ланки наведеної структури спрямована на досягнення єдиної спільноти мети підприємства. При цьому пунктирними лініями позначені взаємозв'язки і взаємопливи, які забезпечують безперервність процесу підтримання якості.

Директор з персоналу, якому відведено рівноправне членство у вищій управлінській команді, виконує роль і функцію фахівця-експерта і консультанта з усіх питань свого функціонального напрямку. Для участі в розробці ділової конкурентної стратегії та формулювання стратегічних завдань директор з персоналу має бути компетентним з ряду спеціальних питань, зокрема:

- розуміти основні напрямки діяльності підприємства;
- знати ринок праці та його тенденції;
- орієнтуватися в законах функціонування і перспективах розвитку державних, законодавчих та соціальних інститутів, які впливають на політику і діяльність підприємства в цілому та на персонал зокрема;
- знати конкурентне середовище, його людський потенціал, використовувані системи, підходи, методики та інші інформативні ресурси;
- володіти вичерпною інформацією про кадрове забезпечення на підприємстві;
- бачити розвиток кадрового потенціалу в майбутньому;

Схема 1

Модель організаційної структури фармацевтичного підприємства



- уміти діагностувати сталі принципи організаційної культури, їх відповідність меті підприємства;
- мати досвід організаційного дизайну, управління розвитком організаційних структур і процедур;
- втілювати методики діагностики та аналізу теперішнього стану і будувати цільові моделі.

Одне із значущих місць у розробленій структурі відводиться службі управління персоналом, яка виділяється як самостійний структурний підрозділ. Напрямок діяльності цього підрозділу зумовлений тими ж факторами, що і для всього підприємства. Основні завдання служби зводяться до:

- розробки та реалізації комплексних програм з організації ефективного використання персоналу відповідно до внутрішніх стандартів та сучасних концепцій управління;
- створення і підтримання інформаційно-аналітичної бази для прийняття рішень з питань управління персоналом;
- забезпечення належних умов праці, моніторингу стану здоров'я персоналу на моральне стимулювання його діяльності.

Для забезпечення виконання зазначених завдань пропонуємо наділити службу управління персоналом такими функціями і повноваженнями:

- участь у розробці та реалізації мети і політики організації у галузі управління людськими ресурсами;
- розробка та реалізація комплексу планів та програм розвитку персоналу підприємства;
- прогнозування і планування потреб у персоналі, участь у вирішенні завдань, пов'язаних із задоволенням кожного працівника умовами, змістом і характером роботи;
- поліпшення якісного складу персоналу, створення умов, стимулюючих постійний ріст професійної компетенції;
- формування резерву кадрів на підставі аналізу загальної і додаткової потреби у персоналі та політики планування кар'єри (створення і постійне поповнення інформаційної бази даних кадрового резерву; організація залучення кадрів; розробка способів та методів відбору кандидатів; розробка процесів прийому і звільнення працівників);
- організація навчання персоналу із застосуванням методів діагностування та оцінки ефективності персоналу (організація професійного тестування нових працівників; перепідготовка і підвищення кваліфікації персоналу відповідно до вимог GMP та внутрішніх потреб підприємства; відбір персоналу для навчання; розробка форм навчання; адаптація програм навчання; підбирання викладачів, проведення постійного моніторингу ринку ділової та професійної освіти);
- створення та забезпечення діяльності системи управління здоров'ям, організація захисту життя та здоров'я працівників;
- забезпечення соціальної рівноваги, вживання заходів з підтримання сприятливого соціально-психологічного клімату, проведення психологічного тестування, контроль за адаптацією персоналу в організації;
- підвищення ефективності роботи персоналу на основі раціоналізації структури і штатів, управління дисципліною;
- удосконалення організації оплати та стимулювання працівників (аналіз характеру та змісту праці; розподіл персоналу на категорії; аналіз і розробка форм і систем оплати; розробка компенсаційного пакету; організація процесу оцінки ефективності працівників; ротація кадрів);
- забезпечення дотримання норм трудового законодавства;

— постійне вдосконалення форм та методів управління кадрами на основі впровадження сучасних науково обґрунтованих технологій роботи з персоналом, уніфікація документації з кадрового діловодства;

— організація сертифікації персоналу.

Для забезпечення адекватної організації служби управління персоналом у її складі доцільно виділити відділи кадрів, оплати і стимулювання працівників, медичного нагляду та охорони праці, навчання та розвитку, комунікацій (схема 2).

Доцільність введення такої структури підтверджена світовим досвідом. При цьому «критичною масою», при якій з'являється реальна потреба у створенні самостійного структурованого управління кадрами за допомогою професіонала в галузі людських ресурсів, можна вважати наявність на підприємстві не менше 50—70 працівників. Саме в таких випадках відкриття посади директора з персоналу економічно виправдане [1, 3].

Схема 2

Функціональна схема побудови діяльності служби



Висновки

1. Розроблено типову організаційну структуру управління фармацевтичним підприємством із зазначенням взаємозв'язків і взаємопливів, які забезпечують безперервність процесу підтримання якості.

2. Як самостійний підрозділ виділено службу управління персоналом, яка охоплює широкий спектр функцій стосовно ефективного використання людських ресурсів та участі у розробці конкурентної стратегії підприємства.

3. Сформовано основні напрямки діяльності директора служби управління персоналом і визначено його місце та функції у вищій управлінській команді.

1. Иванцевич Дж.М., Лобанов А.А. Человеческие ресурсы управления. — М., 1993. — С. 18.
2. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского и др. — К.: МОРИОН, 1999. — 895.
3. Основы управления персоналом / Ред. Б.М.Генкина. — М., 1996. — С. 9.
4. Петров Н.И. Путь к высшему качеству — это путь к экономическому возрождению России. — М.: Изд-во «XXI век — Согласие», 2001. — 108 с.
5. Сотникова С.И. Управление карьерой: Учеб. пособие. — М.: Инфра-М, 2001. — 408 с.

V.A.Загорий, A.A.Носенко, С.В.Хименко, Л.Ю.Дьякова

ОРГАНИЗАЦИОННОЕ ПРОЕКТИРОВАНИЕ СТРУКТУРЫ УПРАВЛЕНИЯ ПЕРСОНАЛОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Совокупность взаимосвязанных подразделений управления и должностных лиц фармацевтического предприятия спроектирована в виде организационной структуры с указанием зон взаимодействия и согласования. Служба персонала выделена в отдельное подразделение и наделена управлеченческими полномочиями. Директор по персоналу наравне с другими членами высшей управлеченческой команды принимает непосредственное участие в руководстве предприятием.

V.A.Zagorij, O.A.Nosenko, S.V.Himenko, L.U.Dyakova

ORGANIZATIONAL DESIGNING OF PHARMACEUTICAL FIRM PERSONNEL MANAGEMENT STRUCTURE

SUMMARY

The set of pharmaceutical firm interdependent management divisions and officials is designed as organizational frame with interaction and coordination zones indication. Personnel management is conducted by the separate division with administrative authorities. The personnel management director with other members of a top administrative command provide direct participation in plant management.

КОНГРЕСИ. З'ЇЗДИ. КОНФЕРЕНЦІЇ. СЕМІНАРИ



ПРЕС-БРИФІНГ «МЕДИЧНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ДІТЕЙ: ВИМОГИ, ОСОБЛИВОСТІ, ІНФОРМОВАНІСТЬ СПОЖИВАЧІВ»

25 січня 2005 р. у Києві в конференц-залі готелю «Прем'єр Палац» відбувся прес-брифінг «Медичні препарати для дітей: вимоги, особливості, інформованість споживачів», на якому обговорювалися актуальні питання щодо вибору та використання лікарських засобів для дітей. У брифінгу взяли участь завідуюча кафедрою дитячих та підліткових захворювань КМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України С.С. Казак, провідний фахівець Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України Н.В. Чернега, старший інспектор Київської міської Спілки захисту прав споживачів А.А. Галайчук, член ради Всеукраїнської громадської організації «Громадський контроль» О.Д. Донець, а також представники медичної громадськості та засобів масової інформації.

Учасники брифінгу зазначили, що до медичних препаратів, які признають дітям, висуваються особливі вимоги. Насамперед це обумовлено особливостями дитячого організму, який значно відрізняється від організму дорослої людини.

Основні вимоги до дитячих препаратів — їх ефективність та безпечність. Цим питанням присвячують спеціальні дослідження, на основі яких приймають рішення про можливість використання препарату для дітей і з якого віку. Згідно з вимогами Державного фармакологічного центру за відсутності таких досліджень в інструкції до ліків звичайно вказують, що дітям приймати даний препарат протипоказано.

Препарати, що дозволені для застосування дітьми, не повинні містити ексципієнтів або діючих речовин, які впливають на ріст та розвиток тканин, знижують імунітет або є токсичними. Наприклад, тетрацикліни порушують зубну емаль у дітей, негативно впливають на ріст кісток, стрептоміцин та гентаміцин можуть викликати глухоту. Дітям віком до одного року заборонено приймати ліки, що містять спирт.

Основні особливості використання медичних препаратів для дітей

Дозування. Доза ліків для дитини завжди менша, ніж для дорослого, і залежить від таких основних показників, як вік та маса тіла.

Шлях введення ліків/лікарська форма. Медичні препарати для дітей звичайно вводять трьома способами — перорально, внутрішньом'язово та у вигляді свічок. При цьому найбільш природний спосіб — пероральний, коли ліки потрапляють в організм через рот. Слід також брати до уваги, що сиропи, краплі та суспензії засвоюються краще та швидше, ніж таблетки. Потрапляючи до кишечника, рідкі ліки розповсюджуються на більшу площину слизової оболонки і краще всмоктуються. Найзручнішою лікарською формою для прийому дітьми є сиропи.

Смак. Препарати, призначенні для прийому дітьми, повинні мати приємний «солодкий» смак. Важливі також запах та колір ліків — ці характеристики часто також пристосовують до дитячого сприйняття.

Для зручності використання лікарської форми та врахування всіх особливостей її дозування деякі виробники випускають один і той самий препарат у двох версіях — «для дорослих» та «для дітей» — наприклад, «Лазолван», «Ефералган», «Панадол», «Фармазолін», «Кальцемін», більшість вітамінів.

Сьогодні існує десятки видів препаратів, що рекомендовані в педіатричній практиці, з них деякі можна приймати з перших днів життя, оскільки вони відповідають усім вимогам безпечності та ефективності, пройшли численні клінічні дослідження і мають позитивні рекомендації провідних медиків та медичних закладів. Наприклад, сироп для дітей «Лазолван» (муколітичний відхаркувальний засіб) можна приймати дітям молодше одного року, бо він не містить ані спирту, ані цукру.

Відносно вибору та застосування медичних препаратів для дітей споживачі часто мають чимало помилкових уявлень. Наприклад, рослинні препарати далеко не завжди є безпечними та ефективними. Так, проносне на рослинній основі ефективне, але не є безпечним, оскільки може викликати подразнення слизової оболонки, а при довгостроковому прийомі — навіть зміни на генетичному рівні. Рослинні препарати від кашлю можуть викликати алергічні реакції, подразнення слизової оболонки шлунка. Трави під час їх звичайного застосування погано дозуються і часто за смаковими якостями не відповідають вимогам до медичних препаратів для дітей. Численні «льодянки» на рослинній основі частіше за все ефективні тільки на початковій стадії захворювання та для профілактики.

Звертається увага на те, що покриті оболонкою препарати не можна ділити на частинки для одержання дитячої дози, бо вони інактивуються.

Отже, вибір та використання медичних препаратів для дітей потребують особливої обережності та відповідальності. На жаль, обираючи ліки, особливо безрецептурні, споживачі насамперед звертаються за порадою до працівника аптеки або ж до знайомих та родичів, у той час як ліки дитині повинен призначати тільки лікар.

Учасниками брифінгу були дані відповідні рекомендації щодо вибору та застосування медичних препаратів для дітей.

Рекомендації щодо вибору медичних препаратів для дітей

Під час вибору та придбання препаратів, особливо тих, що відпускаються без рецепта, необхідно уважно прочитати Інструкцію (листок-вкладиш з інформацією для пацієнта).

Особливу увагу слід звернути на таку інформацію:

- чи можна приймати ліки дітям та з якого віку;
- чи містять ліки спирт, цукор, інші речовини;
- які побічні ефекти можуть виникати у результаті використання ліків;
- з якими препаратами ці ліки несумісні.

Варто поцікавитися у провізора аптеки, стосовно того, чи препарат є оригінальним, чи дженериком. Ефективність та безпечності оригінальних препаратів (іх виробляють розробники молекули діючої речовини) підтвердженні документально, на підставі численних клінічних досліджень. Оригінальні препарати, як правило, дорожчі, ніж дженерики, оскільки виробляються з використанням складних технологій та під жорстким контролем якості.

При виборі ліків ніколи не слід орієнтуватися виключно на ціну або яскраву упаковку.

Кращим порадником при виборі препарату є лікар-педіатр.

Рекомендації щодо використання медичних препаратів для дітей

- Слід суворо дотримуватися дозування препарату. Ніколи не дозувати препарат «на око»;
- Слід додержуватися правил прийому препарату. Більшість ліків приймають за годину до або через годину—дві після їжі — для кращого всмоктування та відсутності подразнювальної дії на шлунок. Деякі ліки можна давати під час їжі, у т.ч. змішуючи їх з молоком, соком, про що обов'язково має бути зазначено в інструкції. Буде великою помилкою змішувати з їжею ліки, які по-гано з нею суміщаються, — вони засвоюватимуться значно гірше і їх ефективність значно знизиться. Не варто запивати жарознижувальні засоби або антибіотики молоком, адже воно порушує у шлунку кисле середовище, необхідне для повноцінного засвоєння цих ліків;
- якщо дитині призначено декілька ліків, їх бажано приймати у різний час і не змішувати між собою;
- вітаміни краще приймати після їжі, а ліки — до їжі. Вітаміни не впливають на дію більшості препаратів, але деякі антибіотики не слід змішувати з аскорбіновою кислотою;
- не слід намагатися будь-що «збити температуру» дитині. Якщо дитина не склонна до судом, температуру до 38 °C можна не знижувати штучно, оскільки, по-перше, це пригнічує опірність організму до хвороби, по-друге, згладжує симптоми хвороби, що може завадити лікарю встановити правильний діагноз і уникнути майбутніх ускладнень;
- слід пам'ятати, що дія одного й того ж препарату може відрізнятися у різних дітей. Якщо препарат приймали згідно з призначенням лікаря та згідно з Інструкцією, але не отримали бажаного результату, не варто купувати його «за звичкою» чи «за інерцією» наступного разу;
- перед тим, як використати певні ліки, слід перевірити за Інструкцією та дізнатися в лікаря, як скоро повинен з'явитися лікувальний ефект і через який проміжок часу, як правило, має настати повне видужання.

УДК 615.15.92(Максютіна)

ДО 80-РІЧЧЯ НІНИ ПАВЛІВНИ МАКСЮТІНОЇ



19 лютого 2005 р. виповнилося 80 років відомому фітохіміку, заслуженому діячу науки і техніки України, лауреату Всесоюзного товариства винахідників і раціоналізаторів серед жінок, доктора хімічних наук, професора, учасника Великої Вітчизняної війни Ніні Павлівні МАКСЮТІНІЙ.

Н.П.Максютіна народилася в слободі Микитівка Микитянського району Бєлгородської області в селянській родині. Батько Ніни Павлівни загинув у роки війни, тому їй у житті доводилося розраховувати на власні сили.

У роки Великої Вітчизняної війни Ніна Павлівна працювала бригадиром шкільної бригади на польових роботах у колгоспі, на лісозаготівлях, брала участь у ритті окопів. У 1944 р. після закінчення середньої школи вона склала вступні іспити до Харківського фармацевтичного інституту, який успішно закінчила 1948 р.

Творчий шлях Ніни Павлівни проходив спочатку у Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті (ХНДХФІ), згодом у Київській медичній академії післядипломної освіти (КМАПО) ім. П.Л.Шупика та на кафедрі фармакогнозії і ботаніки Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця.

У 1948 р. після закінчення інституту Н.П.Максютіну було зараховано в лабораторію фітохімії ХНДХФІ спочатку лаборантом, згодом молодшим, а з 1960 р. старшим науковим співробітником. У 1954 р. Ніна Павлівна захистила дисертацію на тему: «Хімічне дослідження серцевих глікозидів сиренії вузьколистої» і здобула науковий ступінь кандидата фармацевтичних наук. Саме в ХНДХФІ Н.П.Максютіна опанувала методи хроматографічних та фіто-хімічних досліджень лікарських рослин, виділення і встановлення хімічної будови карденолідів, кумаринів, рослинних антиоксидантів, оксикоричних кислот, флавоноїдних та полісахаридних сполук.

Продовжуючи наукові дослідження стосовно серцевих і флавоноїдних глікозидів, Н.П.Максютіна в 1972 р. захистила дисертацію на здобуття вченого ступеня доктора хімічних наук «Хімічні дослідження деяких рослинних O-глікозидів і створення на їх основі нових лікарських препаратів». Цього ж року їй було присвоєно звання професора за спеціальністю «фармацевтична хімія і фармакогнозія».

Майже 30 років Н.П.Максютіна очолювала кафедру фармацевтичної хімії і фармакогнозії у Київському інституті удосконалення лікарів, а з відкриттям фармацевтичного факультету в Національному медичному університеті ім. О.О.Богомольця — секцію фармакогнозії і ботаніки. У 1982 р. Ніна Павлівна стала лауреатом премії Всесоюзного товариства винахідників і раціоналізаторів серед жінок, а в 2004 р. їй присвоїли звання заслуженого діяча науки і техніки України.

Як вчений Н.П.Максютіна зробила суттєвий внесок у розвиток фармацевтичної хімії, хімії природних біологічно активних речовин, фармацевтичного

аналізу і фармакогнозії, зокрема флавоноїдних антиоксидантів, полісахаридних детоксикантів пектинового типу і модульованих лікарських засобів на основі флавоноїдної сполуки кверцетину. Багато уваги вона приділяла створенню лікарських та лікувально-профілактичних засобів на основі рослинної сировини і проблемам фармацевтичного аналізу. 10 лікарських препаратів і понад 40 лікувально-профілактичних засобів створені Н.П.Максютіною з рослинної сировини, серед яких пастинацин спазмолітичної дії, бероксан фотосенсибілізувальної дії, плантаглюцид протиіразкової дії, фларонін гіпоазотемічної дії, кверцетин антиоксидантної дії, фіtosорбент протиатеросклеротичної дії, тиліавіт адаптогенної дії, авена антиалергічної дії, вітапектин імуностимулювальної дії, гранули кверцетину репаративної дії, новий кардіопротектор — корвітин антіішемічної дії.

Дослідження, проведені Н.П.Максютіною із співавторами за останнє десятиріччя щодо флавоноїдних сполук, дозволили створити модульовану форму кверцетину, яку після доклінічних та клінічних випробувань почала виробляти фармацевтична промисловість України, зокрема Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод, під назвою «Корвітин для ін'єкцій».

Корвітин — це водорозчинна форма кверцетину для кардіопротекції при гострому інфаркті міокарда. Це перший у світі кардіопротектор нового покоління, який зменшує об'єм некротичного ураження тканин серця на 40 %. Такий ефект обумовлюється мембраностабілізувальною дією корветину, зменшенням накопичень вільних жирних кислот в ішемізованому міокарді, а також затримкою активності ліпоксигеназ.

Корвітин — потужний антиоксидант, здатний підвищувати кількість окисду азоту в міокарді, позитивно впливати на тонус вегетативної нервової системи, перспективний для застосування при лікуванні ішемічних захворювань різного генезу — в неврології, ендокринології, нефрології тощо.

Н.П.Максютіна започаткувала в Україні розробки біологічно активних добавок загальнозміцнююальної, детоксикуючої та імуномоделюючої дії на основі вітчизняних рослинних фіtosорбентів та антиоксидантів. За останні роки технологія виготовлення близько 30 БАДів погоджена в МОЗ України і більшість з них виробляється вітчизняними підприємствами (вітапектин, тиліавіт, авена, арктан, екоплант, діосорбін, ліосорбін, фіtosорбін, елесорбін, фіtosорбіни-Планта та ін.). Нові лікарські та лікувально-профілактичні засоби, розроблені Н.П.Максютіною та співробітниками, неодноразово експонувалися на міжнародних та Всесоюзних виставках і відзначалися нагородами. Н.П.Максютіна гідно представляла вітчизняну фармацевтичну науку на міжнародних, всесоюзних та українських конгресах, з'їздах, симпозіумах, конференціях.

Н.П. Максютіна — автор більше як 320 наукових праць, з них 7 монографій стосовно фармацевтичного аналізу ліків, фітотерапії, лікарських рослинних засобів, довідників. Вона є автором 23 патентів і авторських свідоцтв на винаходи.

Найважливішою справою свого життя Н.П.Максютіна вважає підготовку спеціалістів для фармацевтичної галузі, наукових кадрів вищої школи і практичної фармації. Протягом 57 років наукової діяльності нею створена школа фітохіміків — її учнів і послідовників. Під керівництвом Ніни Павлівни захищено 4 докторських і 14 кандидатських дисертацій.

Багатогранною є і громадська діяльність професора Н.П. Максютіної. Її неодноразово обирали членом правління Всесоюзного та Українського наукових фармацевтичних товариств, проблемних комісій «Фармація» Міністерств охорони здоров'я СРСР та України. Вона є членом редакційної колегії «Фармацевтичного журналу», а також спеціалізованої вченої ради по захисту дисертацій в КМАПО ім. П.Л.Шупика.

Фармацевтична громадськість, колективи Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця і КМАПО, учні, студенти, колеги та друзі широко вітають Ніну Павлівну з ювілеєм і зичати їй міцного здоров'я, щастя, творчої наснаги в науковому пошуку, педагогічній діяльності.

Співробітники фармацевтичних факультетів
КМАПО ім. П.Л.Шупика
і Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця
Редакційна колегія «Фармацевтичного журналу»
Учні та друзі

УДК 615.15.92(Семенюк)

З НАГОДИ ЮВІЛЕЮ ПРОВІЗОРА ВИЩОЇ КАТЕГОРІЇ ВОЛОДИМИРА ВАСИЛЬОВИЧА СЕМЕНЮКА



Нещодавно виповнилося 70 років від дня народження Володимира Васильовича СЕМЕНЮКА — провізора вищої категорії, члена правління громадської організації «Київське фармацевтичне товариство», який близько 50 років працює на фармацевтичній ниві на благо народу України.

В.В.Семенюк народився 5 січня 1935 р. в селі Яблунівці Хмельницької області в сім'ї вчителя. Після закінчення у 1953 р. Миругіської середньої школи вирішив здобути спеціальність провізора. Для одержання відповідної освіти вступив на фармацевтичний факультет Львівського державного медичного інституту, який закінчив у 1958 р.

По закінченню інституту В.В.Семенюка було призначено на роботу в Закарпатську область, де він працював спочатку рецептаром-контролером аптеки № 8 смт Перечин, а з жовтня 1958 р. завідуючим центральною районною аптекою в смт Великий Березний.

З молодечим запалом взявся Володимир Васильович за розбудову аптечної служби району. За короткий час при сприянні місцевої влади були відкриті аптеки в селах Волосянець та Чорноголові, а в самому райцентрі при районній поліклініці, враховуючи її віддаленість від аптеки, в 1959 р. був відкритий перший в Україні аптечний пункт. Згодом аптечні пункти були створені при всіх фельдшерсько-акушерських пунктах району, що дало можливість наблизити медикаментозну допомогу до мешканців найвіддаленіших сіл цього високогірного регіону.

У Великому Березному і досі пам'ятають Володимира Васильовича не тільки як добру, чуйну людину, а і як керівника драматичного гуртка, який він створив при районному Будинку культури і керував ним протягом чотирьох років.

У 1962 р. В.В.Семенюк був запрошений на роботу в Київське обласне аптечне управління, а з липня 1964 року очолив аптеку № 27 Києва, якою керує до цього часу.

В.В.Семенюку притаманний творчий неспокій, він завжди перебуває в пошуках усього нового, передового. Так, саме ним були започатковані основи фармацевтичної інформації: в 1965 р. вперше в колишньому Радянському Союзі при поліклінічному відділенні Київської міської клінічної лікарні № 22 ним був створений кабінет фармацевтичної інформації, що дало можливість за умов

тодішнього дефіциту ліків максимально задоволити потребу в них населення і лікувально-профілактичних закладів району. Спільні напрацювання колективів аптеки та поліклініки лягли в основу багатьох тодішніх керівних документів у галузі організації охорони здоров'я і фармації.

Нині очолювана В.В.Семенюком аптека № 27 Києва є сучасним повністю комп'ютеризованим закладом охорони здоров'я. За результатами громадських оглядів аптека № 27 неодноразово визнавалася кращою аптекою, а Володимир Васильович Семенюк — кращим завідувачем аптеки.

Велику увагу Володимир Васильович приділяє підготовці кадрів. Свій великий досвід і глибокі знання він передає молодим спеціалістам. Аптека є базою для проходження виробничої практики студентами вищих навчальних закладів та підготовки провізорів-інтернів.

Фармацевтична громадськість Києва знає В.В.Семенюка як людину багатогранних інтересів, яка поряд з основною спеціальністю захоплюється театром, музикою, народним мистецтвом, пише вірші, має звання Майстра народної творчості України.

За невтомну плідну працю В.В.Семенюка нагороджено орденом «Знак Пошани», медалями, Почесною Грамотою Кабінету Міністрів України, Почесними грамотами МОЗ України та Фармацевтичної асоціації України. У 1995 р. він удостоєний почесного звання «Заслужений працівник охорони здоров'я України», а 2003 р. відзначений найвищою нагородою мера міста Києва «Знаком Пошани». Володимир Васильович обирається депутатом районної ради (Київ), очолював районну депутатську комісію з питань охорони здоров'я та соціального захисту населення. Як висококваліфікований фахівець обирається делегатом третього, четвертого та п'ятого з'їздів фармацевтів України.

Побажаємо ж дорогому ювіляру міщного здоров'я, довгих років життя, творчої плідної діяльності.

Комунальне підприємство «Фармація» Київської міської адміністрації

Громадська організація «Київське фармацевтичне товариство»

Редакція «Фармацевтичного журналу»

Колеги та друзі

УДК 615.15.92(Трохимчук)

ВІКТОРУ ВАСИЛЬОВИЧУ ТРОХИМЧУКУ — 50 РОКІВ



5 квітня цього року виповнилося 50 років від дня народження завідувача кафедри організації і економіки фармації, декана фармацевтичного факультету Одеського державного медичного університету доктора фармацевтичних наук, професора Віктора Васильовича ТРОХИМЧУКА.

В.В.Трохимчук народився 5 квітня 1955 р. в селі Ушомир Коростенського району Житомирської області. З 1970 по 1973 р. навчався у Житомирському фармацевтичному училищі, по закінченні якого одержав диплом з відзнакою. У 1973 р. кілька місяців працював асистентом в аптекі № 22 Житомирського обласного аптечноуправління, а з кінця 1973 р. по 1976 р. навчався в Запорізькому фармацевтичному інституті.

Наприкінці 1976 р. В.В.Трохимчука було призвано на дійсну військову службу до лав Збройних Сил. Він продовжив навчання слухачем Томського військово-медичного інституту за спеціальністю «фарма-

ція», який закінчив у 1978 р., одержавши диплом з відзнакою та золоту медаль. З 1978 р. по 2003 р. Віктор Васильович служив на офіцерських фармацевтичних посадах у військових частинах та в установах Міністерства оборони, брав участь у ліквідації аварії на Чорнобильській АЕС. За цей період В.В.Трохимчук професійно зростав, обіймаючи посади від ад'юнкта до доцента кафедри військово-медичного постачання і фармакії Військово-медичної академії ім. С.М.Кірова (Санкт-Петербург). У 1983 р. він успішно захистив кандидатську дисертацію за спеціальністю «фармацевтична хімія та фармакогнозія».

З проголошенням України незалежною державою та створенням Українських Збройних Сил В.В.Трохимчук 1992 р. повернувся в Україну, де почав працювати в Українському державному медичному університеті ім. О.О.Богомольця на посаді доцента військової кафедри і брав активну участь у створенні системи підготовки національних військово-медичних фахівців. Він є співавтором концепції розвитку військово-фармацевтичної освіти в Україні, навчальних планів, освітньо-кваліфікаційних характеристик і програм підготовки провізорів — офіцерів запасу, військових провізорів-спеціалістів та магістрів фармації за спеціальністю «фармація». У 1995 р. В.В.Трохимчуку було присвоєно військове звання полковника медичної служби і призначено першим начальником новоствореної кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (Київ).

В.В.Трохимчук заснував наукову школу з військової фармації, основним напрямком якої стали наукові дослідження щодо стандартизації та розробки сучасних методів дослідження якості і технології препаратів спеціального призначення в інтересах військової медицини. 1998 р. він захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю «фармацевтична хімія і фармакогнозія». У 2001 р. В.В.Трохимчуку було присвоєно звання професора. За цей період ним підготовлено сім кандидатів фармацевтичних наук.

У травні 2003 р. професора В.В.Трохимчука було обрано завідувачем кафедри організації та економіки фармації та одночасно призначено деканом фармацевтичного факультету Одеського державного медичного університету.

Віктор Васильович Трохимчук — лауреат премії ім. І.А.Прокоповича, член Республіканської проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України, член редколегій фахових журналів «Фармацевтичний журнал» та «Військова медицина в Україні», а також збірника наукових праць Української військово-медичної академії. Він автор понад 2000 друкованих праць, зокрема чотирьох авторських свідоцтв на винаходи, шести патентів України і трьох авторських свідоцтв на право інтелектуальної власності на твір.

Професор В.В.Трохимчук — активний методист навчального процесу, співавтор підручника «Екстремальна і військова фармація», десяти навчальних посібників, двох довідників і тлумачного Військово-медичного словника.

За вагомий внесок у розвиток фармацевтичної служби в Україні Віктор Васильович Трохимчук нагороджений п'ятьма державними медалями, медаллю «Ветеран військової служби», почесними грамотами Міністерства оборони України, Міністерства освіти і науки України, знаком МОН України «Відмінник освіти України», почесним знаком «Подяка мера м. Києва».

Фармацевтична громадськість щиро вітає шановного ювеліра і зичить йому міцного здоров'я, щастя і творчої наснаги на благо рідної Вітчизни.

Колектив Одеського державного медичного університету

Колектив кафедри військової фармації Української військово-медичної академії

Редколегія «Фармацевтичного журналу»

Колеги та друзі



ДО ПИТАННЯ ОЗДОРОВЛЕННЯ НАСЕЛЕННЯ, ЩО ПОСТРАЖДАЛО ВНАСЛІДОК ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ

УДК 616-039.71:616.441-053.2/.6:614.876

*В.Г.БЕБЕШКО, д-р мед. наук, чл.-кор. АМН УКРАЇНИ,
Т.П.СИВАЧЕНКО, д-р мед. наук, проф., В.В.ЄЛАГІН, канд. мед. наук,
В.І.КРАВЧЕНКО, д-р мед. наук, В.І.ТУРЧИН, наук. співробітник,
І.Г.ЧИКАЛОВА, наук. співробітник, В.В.АНДРІЙЧУК, лікар*

*Науковий центр радіаційної медицини АМН України,
Управління охорони здоров'я Київської облдержадміністрації,
НДІ ендокринології та обміну речовин АМН України*

ПРОФІЛАКТИКА ЕНДЕМІЧНОГО ЗОБА У ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ У РЕГІОНАХ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ТА ЙОДНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Ключові слова: щитовидна залоза, дифузний зоб, дефіцит йоду

Однією з актуальних проблем сучасної медицини є проблема зобної ендемії, яка обумовлена дефіцитом йоду в біосфері. Медико-соціальна значимість цієї проблеми визначається зростанням захворювань щитовидної залози (ЩЗ) у населення, в т.ч. і у дітей, що проживають у регіонах з йодною недостатністю, особливо після аварії на Чорнобильській АЕС [1].

Як відомо, йод відноситься до основних біогенних мікроелементів, які визначають функцію ЩЗ. Від кількості неорганічного йоду, що надійшов в організм, залежить оптимальний синтез тиреоїдних гормонів, необхідних для нормальног росту і розвитку організму [2]. Недостатність його в організмі викликає необоротні порушення функцій мозку дитини, особливо у внутрішньоутробний період, що в подальшому призводить до розвитку більшої або меншої розумової недостатності, кретинізму, порушення функцій різних органів і систем, обмінних процесів, формування ендемічного зоба та іншої патології ЩЗ [1, 3]. На думку експертів ВООЗ, дефіцит йоду є однією з головних причин розумової відсталості.

Найбільш частим проявом тривалого дефіциту йоду є дифузний ендемічний зоб, який може передувати розвитку тяжких захворювань ЩЗ: вузлового зоба, хронічного тиреоїдиту, гіпотиреозу та іншої патології, у т.ч. і раку ЩЗ [4]. Тому дифузний зоб в ендемічних щодо зоба регіонах слід розглядати не як фізіологічний захист, а як початкову стадію тиреоїдної патології.

Слід також враховувати, що в перші місяці після Чорнобильської катастрофи в ендемічних щодо зоба регіонах тиреоїдні клітини, знаходячись у гіпотиреоїдному стані морфо-функціональної напруги, отримали ще й опромінення, в основному за рахунок радіонуклідів (РН) йоду. При цьому дозове навантаження на тиреоцити в результаті інтенсивного накопичення в них РН йоду було більшим, ніж в неендемічних районах [5, 10, 14].

Таким чином, у зонах підвищеного радіоекологічного контролю на фоні дефіциту йоду проявляється комбінована дія радіації та йодної недостатності. Можна припустити, що за рахунок ефекту синергізму навіть і при малих дозах радіації дефіцит йоду, вірогідно, є фактором, що посилює дію радіації на ЩЗ.

Проблема комбінованої дії радіації та йодної недостатності актуальна і для Київської області, в якій екологічна обстановка значно гірша, ніж в інших областях, оскільки в ній знаходився епіцентр аварії, внаслідок чого більше 2/3 її

території було забруднено різними РН і більша частина області є ендемічною щодо зоба.

Найбільш чутливою популяцією серед різних груп населення є діти. Внаслідок своїх морфо-функціональних особливостей розвитку ЩЗ у них більш чутлива до дії різних негативних екологічних факторів, у т.ч. радіації та дефіциту йоду [3].

Дефіцит йоду у дітей більш активно впливає на процеси метаболізму йоду в тиреоцитах. У результаті порушення функцій ЩЗ у них виявляється зоб значно частіше і в більш ранні терміни з перебігом у важчій формі [7, 9, 10], ніж у дорослих [3, 15]. Поряд з цим патогенез комбінованої дії радіації та йодної ендемії ще остаточно не вивчений. Епідеміологічні дослідження особливості зобової ендемії у дітей та підлітків свідчать про складний патогенез тиреомегалії в умовах комбінованої дії радіації та йодного дефіциту. Тому вплив радіації та йодної ендемії варто розглядати як їх комбіновану дію на ЩЗ, а не ізольовано — як двох незалежних чинників [7, 10].

Ліквідація йодної недостатності — важлива медико-соцільна й економічна проблема, спрямована на зниження тиреоїдної патології, поліпшення фізичного розвитку дітей, підвищення коефіцієнта їх розумових здібностей, особливо для тих, хто піддався ще і впливу радіації.

На прикладі Сквирського району Київської області вивчався стан тиреоїдної системи і профілактики ендемічного зоба у дітей та підлітків, котрі проживають в умовах низькоінтенсивного опромінення та йодного дефіциту, у віддалені терміни після аварії на ЧАЕС.

Обстеження дітей цього району через 16—17 років після Чорнобильської катастрофи показало, що патологія ЩЗ у них залишається високою. Вірогідно, вона формувалася за рахунок не тільки радіації, але і дії комплексу екзогенних та ендогенних факторів нерадіаційного походження: несприятливої екології, зміни якості і співвідношення мікроелементів у ґрунті, порушення раціону харчування, соціально-економічних та психо-емоційних напруг, супутніх соматичних захворювань тощо [1, 7, 10]. Проте у цьому комплексі одним з головних етіопатогенетичних факторів тиреоїдної патології є недостатність йоду в навколошньому середовищі [3].

Матеріали та методи дослідження

Через 16 років після аварії на Чорнобильській АЕС скринінговим методом було обстежено 4028 дітей та підлітків віком 6—17 років, які проживають у Сквирському районі. При візуально-пальпаторному обстеженні збільшення ЩЗ різного ступеня було виявлено у 765 дітей (18,9 %). З них у 584 дітей (14,5 %) при УЗД ЩЗ відзначалася її патологія. У структурі тиреоїдної патології частіше зустрічалися дифузний (у 61,5 %) і вузловий (у 3,7 %) зоб.

Для з'ясування причин частоти дифузного зоба з 584 було відібрано 336 дітей та підлітків (віком 11—16 років) з дифузним збільшенням ЩЗ для проведення їм поглиблого клінічного обстеження за уніфікованою програмою. Обстежені були розподілені на дві групи. До 1-ої групи увійшло 234 особи, які проживали на умовно «чистій» території і не були опромінені, до 2-ої групи — 102 особи віком 11—16 років з дифузним збільшенням ЩЗ, які проживали в регіоні посиленого радіоекологічного контролю в школі-інтернаті с. Великополовецьке. За даними загальнодозиметричної паспортизації населених пунктів Київської області (НЦРМ АМН України, 1997), щільність забруднення ґрунтів ¹³⁷Cs у цьому селі становила 23 кБк/м². За період з 1986 по 1987 рік населення цих сіл, у т.ч. і діти, отримало дозу опромінення 2,7 мЗв.

Методи дослідження: клінічний — збирання «тиреоїдного анамнезу»; огляд лікарями — педіатром, ендокринологом та ін.; опитування обстежуваних

про прийом препаратів і продуктів, що вміщують йод; *лабораторний* — дослідження периферичної крові, гормонального тиреоїдного статусу за рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) та вільного тироксину (в Т₄); *інструментальний* — ультразвукове дослідження ЩЗ (УЗД); *хімічний* — забезпеченість організму йодом за нирковою екскрецією його з використанням церій-арсенітного методу; *статистичний* — обробка результатів обстеження параметричними методами за допомогою програми Microsoft Excel 2000.

Результати обстеження

За допомогою УЗД визначали реальний і розраховували відносний об'єми ЩЗ. У дітей 2-ої групи ці показники були дещо більшими, ніж у дітей 1-ої групи. Величини реального і відносного об'ємів ЩЗ у дітей обох груп залежно від їх віку і статі наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Показники реального та відносного об'ємів ЩЗ у дітей та підлітків 1-ої та 2-ої груп залежно від їх віку та статі

Групи обстежених	Вік, роки	Стать	Кількість обстежених	Середній об'єм ЩЗ	
				реальний, см ³	відносний, %
¹ n = 234	11–12	ч	46	13,2 ± 0,4	112,6 ± 4,0
		ж	20	12,7 ± 0,6	129,2 ± 6,4
	13–14	ч	69	16,5 ± 0,4	114,4 ± 2,7
		ж	35	16,3 ± 0,6	126,5 ± 4,8
	15–16	ч	42	18,3 ± 0,5	117,3 ± 3,5
		ж	22	21,3 ± 0,8	132,8 ± 5,2
² n = 102	11–12	ч	28	14,1 ± 0,4	137,0 ± 4,0
		ж	25	12,6 ± 0,6	139,7 ± 6,2
	13–14	ч	13	17,6 ± 0,6	122,9 ± 4,1
		ж	13	16,0 ± 0,5	126,4 ± 4,4
	15–16	ч	12	19,2 ± 0,6	117,5 ± 5,0
		ж	11	20,0 ± 0,7	115,4 ± 2,9

Крім волюметрії, у дітей та підлітків визначали частоту порушень структури ЩЗ. Привертає увагу те, що в обстеженях виявлено високий відсоток неоднорідності тканини ЩЗ. Так, ехоструктура була неоднорідною у 45,7 % осіб 1-ої групи і у 32,4 % осіб 2-ої групи.

Визначення гормонального тиреоїдного статусу в обстежених 1-ої та 2-ої груп показало, що значення ТТГ і в Т₄ знаходилися в межах коливань норми. Середні рівні ТТГ — 1,57 ± 0,09 мЕ, в Т₄ — 9,85 ± 0,06 пмоль/л.

За даними літератури та власних досліджень, діти з ендемічним зобом мають гірші показники фізичного та статевого розвитку, частіше і важче хворіють, частіше мають хронічні соматичні захворювання та гірші показники крові. Так, при дослідженні периферичної крові у 67 з 82 обстежених (81,7 %) 1-ої групи відзначалися відхилення показників крові від вікової норми: у 26,8 % виявлено лейкоцитоз, у 14,6 % — анемію; у 9,8 % — лімфоцитоз, у 6,1 % — еозинофілію. У 78 % обстежених 2-ої групи також відзначалися відхилення показників периферичної крові: у 22, 8, 5,2, 6,5 % відповідно.

Ці дані, вірогідно, свідчать про наявність у дітей супутніх соматичних захворювань.

При клінічному обстеженні у 73,1 % дітей 1-ої групи і у 83,3 % дітей 2-ої групи виявлено соматичну патологію різних органів і систем (вегето-судинна дистонія, дискінезія жовчних шляхів, лімфоаденопатія, хронічний тонзиліт та

ін.). Лише у 26,9 % дітей 1-ої групи і у 17 % дітей 2-ої групи супутні захворювання були відсутні.

Для вивчення патогенезу частоти дифузного ендемічного зоба та розробки його профілактики у 99 дітей 1-ої групи і у 62 2-ої групи визначали забезпеченість організму йодом.

Ступінь тяжкості йодного дефіциту оцінювали за класифікацією, запропонованою ВООЗ і Міжнародною Радою по ліквідації захворювань внаслідок йодної недостатності (ICCIDD) [16]. Медіана йодурії у дітей 1-ої групи становила 41,7 мкг/л, що відповідає середньому ступеню тяжкості йодної недостатності. Аналіз частоти розподілу концентрації йоду в сечі показав, що в даній групі у 82,9 % дітей та підлітків із збільшеною ЩЗ відзначався дефіцит йоду, причому у 20,2 % він був тяжким (менше 20 мкг/л), у 37,4 % — середнім (20—50 мкг/л) і у 25,3 % — легким (51—99 мкг/л) ступенем. І тільки у 17,1 % йодне забезпечення було в межах норми — більше 100 мкг/л сечі.

У дітей 2-ої групи медіана йодурії становила 69,7 мкг/л сечі. Аналіз частоти розподілу концентрації йоду в сечі показав, що у 70 % обстежених було виявлено дефіцит йоду, причому в кожного третього концентрація йоду в сечі була менше 50 мкг/л, у т.ч. у 13,4 % — менше 20 мкг/л, що відповідає тяжкому і середньому ступеню тяжкості йодної недостатності. У 30 % осіб йодне забезпечення було в межах норми.

У табл. 2 наведені деякі показники стану тиреоїдної системи, медіани йодурії, частоти супутньої соматичної патології у дітей 1-ої і 2-ої груп.

Таблиця 2

Деякі показники стану тиреоїдної системи, медіани йодурії, частоти супутньої соматичної патології у дітей та підлітків 1-ої і 2-ої груп

Групи обстежуваних	Кількість обстежуваних	Йодна недостатність, %	Частота неоднорідності тканини ЩЗ, %	Медіана концентрації йоду в сечі, мкг/л	Частота супутньої соматичної патології, %
1	234	82,9	45,7	41,7	73,1
2	102	70,0	32,4	69,7	83,3

Таким чином, високий рівень дифузного зоба у дітей та підлітків 1-ої групи, які не зазнали опромінення і жили на умовно «чистій» території, обумовлений дією комплексу факторів, головним з яких є дефіцит йоду, а також особливостями перебігу пред- і пубертатного періодів, супутніми хронічними соматичними захворюваннями тощо.

У дітей 2-ої групи, які проживають на території посиленого радіоекологічного контролю на фоні дефіциту йоду, частота дифузного збільшення ЩЗ, неоднорідність її структури, погіршення загального стану здоров'я обумовлені комбінованою дією малих доз низькоінтенсивної радіації, йодної недостатності й особливостями, аналогічними для дітей та підлітків 1-ої групи. Враховуючи, що діти та підлітки 2-ої групи отримали малі дози опромінення і проживають у регіоні з йодною недостатністю, основна роль у формуванні і розвитку дифузного зоба, вірогідно, відводиться дефіциту йоду, який є фактором, що посилює радіаційний ефект на ЩЗ. Тому дітям та підліткам з дифузним збільшенням ЩЗ, які проживають у регіонах низькоінтенсивного опромінення на фоні йодної недостатності, необхідно проводити профілактику зобної ендемії для корекції дефіциту йоду за допомогою йодовмісних препаратів та продуктів.

Ліквідація йодної недостатності — це один з пріоритетних напрямків, що перебуває під постійним контролем міжнародних організацій — ВООЗ, ООН, ЮНІСЕФ тощо [8]. Так, за даними ВООЗ, зоб, зумовлений дефіцитом йоду, є одним з найпоширеніших захворювань у 130 різних країнах світу, у т.ч. і в Україні.

Понад 15 млн. осіб в Україні проживають на територіях з йодною недостатністю, приблизно більше 1/3 населення має ризик страждати від захворювань, пов'язаних з дефіцитом йоду [8, 11, 12].

Для поповнення йодного балансу в організмі необхідно застосовувати препарати і продукти, що вміщують йод. Ці заходи повинні проводитися постійно, оскільки нестача йоду в ґрунті та воді призводить до дефіциту цього мікронутрієнта у продуктах харчування, а отже, і в організмі.

Відомо, що оптимальним методом профілактики зобної ендемії є корекція дефіциту йоду за допомогою йодованої солі, йодомісних препаратів. Протягом тривалого часу ця проблема у багатьох країнах світу, в т.ч. і республіках СРСР, вирішувалася за рахунок застосування йодомісних препаратів: калію йодиду, антиструміну та ін. ВООЗ і ЮНІСЕФ як універсальний та високо економічний метод ліквідації йододефіциту в глобальному масштабі рекомендують загальне йодування солі (натрію хлориду) [8, 12, 17]. Проте згодом було встановлено, що зазначену проблему за допомогою лише йодованої солі неможливо вирішити. Незважаючи на накази та постанови, які визначили стратегічні напрямки профілактики пов'язаних з дефіцитом йоду захворювань ЩЗ за допомогою йодованої солі, використання її в повсякденному житті недостатнє. Так, якщо 72 % населення землі вживають йодовану сіль, то в Росії її вживає близько 20 % населення, а в Україні — лише 5 % [8].

Необхідно також ураховувати, що в певні періоди життя (підлітковий період, вагітність) при патології ЩЗ потреба в мікроелементах йоду зростає і організм, крім йодованої солі, потребує регулярного додаткового прийому фізіологічних доз йоду (150—200 мкг) [6, 14, 16].

В останні роки у медичній практиці почали застосовувати комплекс вітамінів та мікроелементів, що містять йод («Келл», «Мультитабс»), додавати йод у харчові продукти (олія, плавлені сирки, хліб, молоко, вода та ін.), харчові домішки з бурих морських водоростей — морської капусти, ламінарії («Еламін», «Барба-Йод», «Марінід», «Фітосорбін-планта 1» та ін.). Показовим після застосування цих препаратів є збільшення медіані йодурії до нормального рівня [6, 10—12].

До проведення протизобінних заходів, особливо в дитячому віці, необхідний комплексний підхід. Корекцію дефіциту йоду слід проводити під контролем забезпечення організму йодом, оскільки надмірне надходження його, як і дефіцит, може спричинити порушення функції ЩЗ. Вважається, що надходження в організм надлишку йоду посилює ступінь органіфікації йодиду, знижує синтез і секрецію тироксину (T_4) і трийодтироніну (T_3), що приводить до зменшення їх концентрації у сироватці крові і компенсаторного зростання рівня ТТГ. Зміна функції ЩЗ супроводжується збільшенням її об'єму. Триваліше надлишкове споживання йоду може привести до розвитку йодизму. Найчастіше причиною надлишкового надходження йоду є безконтрольний прийом йодомісних препаратів та харчових продуктів. Максимальна кількість йоду, що не викликає зміни функції ЩЗ у дорослих, — 500 мкг на добу.

Для проведення йодної профілактики із 336 обстежених дітей та підлітків з дифузним нетоксичним зобом було відібрано 300, яким протягом трьох місяців проводили корекцію дефіциту йоду за допомогою йодомісних препаратів та БАД. Зокрема з цією метою використовували Йод-форте (Jod-forte) виробництва Zisn Ceska republika, одна капсула якого містить 90 мкг йоду; Йодид (Jodid) по 100 і по 200 мкг виробництва Nykomed, Німеччина, одна капсула якого містить 100 і 200 мкг йоду відповідно; БАД — «Фітосорбін-планта 1» («Ф-п1»), який випускається фірмою «Славутич-Дельфін» (Україна)*, одна капсула «Ф-п1»

*Розроблений проф. Н.П.Максютіною на основі морської водорості фукус (Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця). Дозвіл на застосування «Ф-п1» як БАД затверджено МОЗ України 02.04.2002 р. за №5,10/12157.

містить 50 мкг йоду. Крім йоду, до складу «Ф-п1» входять вітаміни А, В, С, Д, Е, К та β-каротин і мікроелементи: К, Са, Mg, J, Sc, Mo.

Дозу цих препаратів розраховують залежно від стану ЩЗ, вмісту йоду в організмі і препараті та вікової щоденної потреби в даному мікроелементі. Так, дітям від 7 до 12 років їх призначають у дозі 120 мкг, від 12 років і старше — в дозі 150—200 мкг.

Дані щодо використання йодовмісних препаратів, які застосовували для лікування дітей з патологією ЩЗ протягом трьох місяців, залежно від віку і об'ємів ЩЗ, наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Характеристика груп дітей та підлітків за віком і об'ємом ЩЗ, які вживали йодовмісні препарати

Препарати з корекцією дефіциту йоду	Кількість обстежених, n	Вік обстежених, М±m	Середній реальний об'єм ЩЗ, см ³ , М±m	Середній підвищений об'єм ЩЗ, %, М±m
Фітосорбін-планта I	98	13,4±0,2	17,3±0,5	129,5±2,9
Йод-форте	100	13,7±0,2	16,3±0,5	118,6±2,8
Йодид	102	13,7±0,2	15,7±0,4	113,7±2,4
Усього:	300	13,6±0,1	16,5±0,3	120,5±1,6

Як видно з даних, наведених у табл. 3, вік дітей, яким проводили корекцію дефіциту йоду, був однаковим ($p > 0,05$) і в середньому дорівнював $13,6 \pm 0,1$ року.

Результати проведеного через три місяці обстеження показали, що застосовані препарати і БАД є ефективними щодо корекції дефіциту йоду. У всіх дітей та підлітків поліпшилась забезпеченість організму йодом, підвищилась медіана йодурії (табл. 4).

Таблиця 4

Динаміка ренальної екскреції йоду в обстежених дітей залежно від виду препарату і БАД, що містять йод, до та після їх прийому

Препарат або БАД	Концентрація йоду в сечі, мкг/л, Me (25%; 75%)	
	до корекції	після корекції
Фітосорбін-планта I	43,2 (33,9–78,3)	76,6 (32,9–145,3) *
Йод-форте	36,1 (22,2–47,3)	73,4 (38,9–134,5) *
Йодид	40,4 (33,1–75,7)	71,7 (35,3–146,9) *
Усього:	41,2 (32,4–76,1)	74,3 (34,8–143,8) *

*Різниця між показниками двох етапів достовірна ($p < 0,05$).

У цілому у дітей, які отримували йодовмісні препарати і БАД, медіана йодурії збільшилась від 41,2 до 74,3 мкг/л, причому збільшення ренальної екскреції йоду на фоні лікування препаратами, що містять йод, рівною мірою спостерігалося в усіх групах ($p < 0,05$). Але в жодній групі концентрація йоду в сечі не досягла нормальної межі — 100 мкг/л.

При прийомі «Фітосорбін-планта I» кількість дітей та підлітків з йодною недостатністю зменшилась в 1,4 раза, при прийомі йод-форте та йодиду — в 1,5 раза. Крім того, на $3,6 \pm 1,7$ см³ зменшився реальний і на $25,4 \pm 1,7$ % ($p < 0,05$) відносний об'єми ЩЗ.

У 34 дітей вищезазначені препарати застосовували на фоні вживання в їжу йодованої солі. Результати дослідження, проведеного через три місяці, показали, що йодована сіль підвищує ефективність препаратів і БАД щодо корекції дефіциту йоду. Так, у 30 дітей з 34 (85 %) ренальна екскреція йоду підвищилась до нормальних величин — 122,3 мкг/л сечі.

Висновки

1. У 82,9—70,0 % дітей та підлітків, що проживають у різних селах Сквирицького району Київської області, який за вмістом йоду в біосфері відноситься до регіонів йодної недостатності, виявлено дефіцит йоду.

У переважної більшості дітей (61,5 %) виявлено дифузний нетоксичний зоб, обумовлений комбінованою дією малих доз низькоінтенсивного опромінення і дефіциту йоду.

2. Ефективними щодо корекції йодного дефіциту у дітей з дифузним ендемічним зобом є йодовмісні препарати: «Фітосорбін-планта 1», йодид та йод-форте, вживання яких разом з йодованою харчовою сіллю поліпшує забезпеченість організму йодом і сприяє підвищенню ефективності зазначених препаратів.

3. Встановлено також, що застосування протягом трьох місяців таких препаратів, як йодид, йодид-форте, БАД «Ф-П1» сприяло істотному зменшенню тиреомегалії у дітей та підлітків з дифузним ендемічним зобом. Середній реальний об'єм ЩЗ у них зменшився на $3,6 \pm 1,7 \text{ см}^3$, відносний — на $25,4 \pm 1,7 \%$.

Досліджувані та йодовмісні препарати і БАД поліпшували показники йодного обміну. Медіана йодурії підвищилася у дітей від 41,2 до 74,3 мкг/л сечі.

4. Зменшення об'єму ЩЗ, поліпшення йодного обміну при застосуванні йодовмісних препаратів і БАД свідчить про те, що одним з головних етіопатогенетичних факторів тиреоїдної патології у дітей та підлітків, які зазнали комбінованої дії йодного дефіциту і малих доз низькоінтенсивного випромінення внаслідок аварії на ЧАЕС, є дефіцит йоду в навколошньому середовищі.

5. Діти та підлітки з дифузним нетоксичним зобом, котрі проживають на території з нестачею йоду та радіоактивним забрудненням, потребують проведення їм профілактичних заходів із застосуванням йодовмісних препаратів та харчових продуктів під контролем забезпеченості організму йодом.

1. Деревянко Л.П. // Здоровье и питание. — 1999. — № 4. — С. 16—17.
2. Ильин Л.А. Радиоактивный йод в проблеме радиационной безопасности. — М.: Атомиздат, 1972. — 158 с.
3. Касаткина Э.П. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 3. — С. 3—7.
4. Касаткина Э.П. // Там же. — 2001. — Т. 47, № 3. — С. 3—6.
5. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Матковская А.Н. // Там же. — 1995. — № 3. — С. 17—23.
6. Корзун В.Н. // Междунар. журн. радиац. медицины. — 2001. — № 1—2. — С. 214—215.
7. Лягинская А.М., Василенко А.М. // Мед. радиология и радиац. безопасность. — 1996. — Т. 41, № 6. — С. 57—63.
8. Матасар И.Т., Салий Н.С., Водопьянов В.М. Заболевания, вызываемые дефицитом йода, и методы их профилактики. — Бровары, Киевская область: ЗАО «Бровар. типография», 2002. — 280 с.
9. Мищагин В.А. // Мед. радиология и радиац. безопасность. — 1996. — № 6. — С. 32—35.
10. Сиваченко Т.П. и др. // Укр. мед. часопис. — 2003. — № 1(33). — С. 60—64.
11. Тронько М.Д., Кравченко В.І., Паньков В.І. та ін. Йододефіцитні захворювання: діагностика, профілактика та лікування: Метод. рекомендації. — К., 2003. — 28 с.
12. Тронько Н.Д., Герасимов Г.А., Кравченко В.І. Все, что вы хотели бы знать о йододефицитных заболеваниях и йодированной соли. — К., 2004. — 40 с.
13. Трошина Е.А. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 2. — С. 27—33.
14. Шилин Д.Е. // Там же. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 28—34.
15. Шубина Е.В., Черная Н.Л., Александров Ю.К. и др. // Там же. — 2002. — Т. 48, № 6. — С. 3—7.
16. Indicators for assessing Iodine Deficiency Disorders and their control through salt Iodization. WHO/NUT/94/6.// World Health Organization. — Geneva, 1994. — 149 p.
17. Dunn J., Grutchfield H., Gutekunst R. et al. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. — 1993. — 44 p.

Надійшла до редакції 18.01.2005.

*В.Г.Бебешко, Т.П.Сиваченко, В.В.Елагин, В.И.Кравченко,
В.И.Турчин, И.Г.Чикалова, В.В.Андрейчук*

ПРОФИЛАКТИКА ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОВА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНАХ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ЙОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Проведено скрининговое обследование 4028 детей и подростков Сквирского района Киевской области. Оценивалось состояние щитовидной железы и обеспеченность организма йодом. У 584 (14,5 %) обследуемых выявлена патология ЩЖ. Медиана йодурии у них составляла 41,2 мкг/л и 69,7 мкг/л. Соответственно у 82,9 % и 70 % детей и подростков отмечался дефицит йода. Высокий уровень распространенности диффузного зоба у детей обусловлен действием комплекса факторов, главным из которых является дефицит йода. Этим детям проводили йодную профилактику по коррекции дефицита йода с помощью йодсодержащих препаратов и БАД (Йод-форте, Йодид 100–200, БАД «Фитосорбин-планта 1»). Доказана эффективность применения данных препаратов и БАД у детей и подростков с диффузным нетоксическим зобом, проживающих в регионах радиационного загрязнения и йодной недостаточности относительно коррекции дефицита йода и профилактики эндемического зоба.

*V.G.Bebeshko, T.P.Sivachenko, V.V.Yelagin, V.I.Kravchenko,
V.I.Turchin, I.G.Chikalova, V.V.Andreichuk*

GOITER ENDEMIA SEVERITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS FROM REGION WITH LOW-INTENCITY RADIATION EXPOSURE AND IODINE INSUFFICIENCY

SUMMARY

Screening study was conducted involving 4,028 children and adolescents in Skvira region of Kiev province. Thyroid state and body supplementation with iodine were assayed. Thyroid pathology was revealed in 584 persons (14,5 %). Mediana of iodine excretion value with urine was 41,2 µg/L end 69,7 µg/L , iodine deficiency was found in 82,9 % end 70,0 % of persons. High prevalence of diffuse goiter in children and adolescents is stipulated by complex of factors impact with the leading contribution of iodine deficiency. Iodine-forte, Iodide, and «Phytosorbin Planet I» preparations and BAA administration along with iodinated salt routine daily use was proved being effective in children and adolescents having diffuse non-toxic goiter and residing in areas with radioactive contamination and environmental iodine deficiency meaning iodine deficiency correction and thyroid pathology prophylaxis.

ОГЛЯДИ

УДК 615.065:615.033(035)

К.А.ПОСОХОВА, д-р фармац. наук, проф., О.П.ВІКТОРОВ, д-р мед. наук, проф.

Державний фармакологічний центр МОЗ України

ПОБІЧНА ДІЯ АНТИБІОТИКІВ АМІНОГЛІКОЗИДІВ: СУЧASNІЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Аміноглікозиди (АГ) є однією з найстаріших груп антибіотиків [14]. Перший препарат цієї групи стрептоміцин був запропонований З.Ваксманом у 1943 р., а з 1946 р. його почали використовувати в клінічній практиці. Протягом наступних десятиліть і в наш час він залишається одним з ефективних засобів для лікування туберкульозу.

Загальна назва «аміноглікозиди» для даної групи речовин застосовується у зв'язку із їх спільною хімічною будовою: молекула АГ містить аміноцикли, які з'єднуються глікозидним зв'язком з агліконом (нецукровим фрагментом) [14].

Залежно від часу виникнення та впровадження у клінічну практику АГ поділяють на три групи [2, 18]:

- АГ I покоління: стрептоміцин, неоміцин, мономіцин, канаміцин;
- АГ II покоління: гентаміцин, тобраміцин, сизоміцин, нетилміцин;
- АГ III покоління: амікацин.

В.П.Слєпцов та І.В.Бондаренко [19] включають амікацин у групу АГ II покоління, а до АГ III покоління відносять дібекацин, ісепаміцин, паромоміцин, дактиміцин, арбекацин.

Оригінальні препарати АГ та їх аналоги, які зареєстровані та дозволені для медичного застосування в Україні, наведені в табл. 1.

Таблиця 1

*Оригінальні препарати АГ та їх аналоги,
які зареєстровані та дозволені для медичного застосування в Україні*

Міжнародна назва	Торговельна назва аналогів
Амікацин	Амікацин-КМП*, амікацину сульфат*, амікін, фарциклін, флекселіт
Гентаміцин	Гараміцин, гентаксан*, гентаміцен, гентаміцин, гентаміцин К, гентаміцин-КМП*, гентаміцин-ПОС, гентаміцину сульфат*, гентаміцину сульфат-Дарница*, генцин
Канаміцин	Канаміцин-КМП*, канаміцину сульфат*, умекан
Нетилміцин	Нетроміцин
Спектиноміцин	Кірин, тробіцин
Стрептоміцин	Стрептоміцин-КМП*, стрептоміцину сульфат*
Тобраміцин	Бруламіцин, тобраміцин, тобрекс

*Препарати АГ вітчизняного виробництва.

Механізм дії АГ пов’язаний з такими моментами [23]: аміноглікозиди: а) реагують з 30S рибосомною субодиницею на стадії ініціації білкового синтезу, що призводить до припинення синтезу білків; б) реагують з 30S рибосомною субодиницею на стадії елонгації поліпептидного ланцюга, що призводить до синтезу неповноцінних протеїнів, що викликає порушення проникності клітинних мембрани та інших функцій, необхідних для нормальної життєдіяльності мікроорганізмів; в) перешкоджають реплікації ДНК. Для прояву антибактеріальної дії АГ необхідне їх зв’язування з мембраними структурами бактеріальної клітини та респіраторними хіонами [23]. Останні забезпечують транспорт АГ всередину клітини та доставку до рибосом.

Спектр дії АГ широкий. Вони пригнічують, в основному, грамнегативні бактерії (кишкову паличку, сальмонели, клебсієли, особливо K. pneumoniae, протей, ієрсінії, бруцели, кампілобактери, гелікобактери, серації, шигели тощо), хоча впливають і на деякі грампозитивні мікроорганізми, зокрема на стафілококи, які резистентні до інших антибіотиків. Стрептоміцин, канаміцин, амікацин активні відносно M. tuberculosis і деяких атипових мікобактерій; АГ II (гентаміцин, тобраміцин, нетилміцин) і III (амікацин) поколінь більш активні відносно P. aeruginosa [17]. У даний час до амікацину чутливі 77 % штамів стафілококів, 76 % штамів ентеробактерій, 84 % штамів псевдомонад [3, 6]. У багатопрофільних хірургічних відділеннях відсоток чутливих до АГ штамів P. aeruginosa становить: до гентаміцину — 34, амікацину — 76, нетилміцину — 92 [3].

Природну резистентність до АГ проявляють мікроорганізми, в яких відсутні респіраторні хіони, зокрема анаероби — клостридії та бактероїди. Тому при тяжких інфекціях, викликаних асоційованою мікрофлорою, АГ звичайно поєднують з антианаеробними препаратами — кліндаміцином, метронідазолом та з цефалоспоринами, що мають антианаеробну активність (цефокситином, цефотетаном, цефметазолом) [2, 13].

Крім того, АГ проявляють синергічну дію в комбінації з бета-лактамами (пеніцилінами, цефалоспоринами, карбапенемами), фторхінолонами, що дозво-

ляє включати їх у складні схеми емпіричної терапії та індивідуалізувати лікування. Так, здатність до пригнічення синьогнійної палички зростає при поєднанні гентаміцину, тобраміцину, амікацину, нетилміцину з цефалоспоринами, що мають антипсевдомонадну активність (цефтазидимом, цефоперазоном, цефепімом, сульперазоном — комбінацією цефоперазону з інгібітором бета-лактамаз сульбактамом) [2, 17].

АГ не впливають на *S. pneumoniae*, тому їх призначення для емпіричної терапії позалікарняної пневмонії, яка часто спричиняється пневмококом, є помилковим [2, 20].

У табл. 2 подано порівняльну антибактеріальну активність деяких АГ I, II та III поколінь.

Існують численні механізми виникнення резистентності мікроорганізмів до АГ [23]. Основним з них є ферментативна інактивація специфічними ензимами (ацетилтрансферазами, аденилтрансферазами, фосфотрансферазами), яких налічується понад 50. Відіграють роль також плазмідні та хромосомні типи виникнення стійкості мікроорганізмів, модифікації клітинних мішеней до АГ, порушення їх проникності через клітинні мембрани. Розповсюдження резистентності до АГ сприяє зростання кількості штамів грамнегативних мікроорганізмів, що продукують бета-лактамази розширеного спектра і які одночасно мають резистентність до АГ.

Разом з тим, стійкість до АГ формується повільніше порівняно з резистентністю до цефалоспоринів, особливо їх III покоління. Деякі клінічні штами мікроорганізмів можуть мати неповну перехресну резистентність: мікобактерії туберкульозу, які стійкі до стрептоміцину, можуть зберігати чутливість до канаміцину, а гентаміциностійкі синьогнійні палички — до амікацину [23].

Найактивнішими препаратами з групи АГ у сучасній клініці вважаються амікацин та нетилміцин, які стійкі практично до всіх бета-лактамаз і мають широкий спектр активності [19, 21].

Фармакокінетика. АГ практично не всмоктуються з шлунково-кишкового тракту. Резорбція АГ (неоміцину, канаміцину), які зрідка використовують для деконtamінації кишечника, може різко зростати при запальних процесах в останньому. Всмоктування АГ при нанесенні на пошкоджену шкіру, наприклад при опіках, може привести до проявів їх токсичності [21]. З цих же міркувань АГ не рекомендується вводити у черевну та плевральну порожнини, у суглоби, тому що звідти вони добре всмоктуються.

Таблиця 2

Антибактеріальна активність деяких АГ I, II і III поколінь (за В.П. Яковлевим, С.В. Яковлевим та співавторами зі змінами [23])

Мікроорганізми	Гента- міцин	Тобра- міцин	Аміка- цин	Нетил- міцин	Стрепто- міцин
<i>Грампозитивні аеробні мікроорганізми</i>					
<i>S. aureus</i>	++	++	++	++	+
<i>S. epidermidis</i>	++	++	++	++	+
<i>S. pyogenes</i>	—	—	—	—	—
<i>S. pneumoniae</i>	—	—	—	—	—
<i>E. faecalis</i>	—	—	—	—	—
<i>Nocardia</i> spp.	—	—	++	—	—
<i>Грамнегативні аеробні мікроорганізми</i>					
<i>Acinetobacter</i> spp.	+	+	++	+	+
<i>Enterobacter</i> spp.	++	++	++	++	++
<i>E. coli</i>	++	++	++	++	++
<i>H. influenzae</i>	+	+	++	++	++
<i>K. pneumoniae</i>	++	++	++	++	++
<i>M. catarrhalis</i>	++	++	++	++	+
<i>M. morganii</i>	+	++	++	++	+
<i>N. gonorrhoeae</i>	+	+	+	+	+
<i>N. meningitidis</i>	+	+	+	+	+
<i>P. aeruginosa</i>	++	++	++	+	+
<i>P. mirabilis</i>	++	++	++	++	++
<i>P. rettgeri</i>	++	++	++	++	++
<i>P. stuartii</i>	+	+	++	+	++
<i>Salmonella</i> spp.	++	++	++	++	++
<i>Shigella</i> spp.	++	++	++	++	++
<i>S. marcescens</i>	++	+	++	++	++
<i>S. maltophilia</i>	+	—	+	+	+
<i>Мікобактерії</i>					
<i>M. tuberculosis</i>	—	—	++		++
<i>M. avium</i>	—	+	++		+
<i>Анаероби</i>					
<i>Xlamidії</i>	—	—	—	—	—

Примітка. ++ — Високочутливі, + — чутливі, — стійкі.

Для отримання резорбтивного ефекту АГ вводять внутрішньовенно (краплинно), внутрішньом'язово, для впливу на мікрофлору кишечника — всередину.

У плазмі крові АГ на 15—20 % зв'язані з білками. Ступінь зв'язування АГ з білками плазми крові може істотно підвищуватися при гіпомагні- чи гіпокальціємії [23]. Концентрація АГ у плазмі крові після введення однакової дози може значно коливатися — від незначної до токсичної величини (в процесі лікування необхідно контролювати їх рівень у крові).

У синовіальний та асцитичній рідинах концентрація АГ дорівнює плазмовій, у багатьох тканинах становить 30—50 % від рівня в крові. В органах з хорошим кровопостачанням (печінка, легені, нирки, скелетні м'язи) визначаються високі концентрації АГ [18]. Через гепатоенцефалічний бар'єр вони проникають погано, навіть при менінгіті. Для досягнення ефекту при цьому захворюванні аміакин, гентаміцин, тобраміцин іноді вводять ендолюмбально. АГ проникають через плацентарний бар'єр.

Виводяться АГ у незміненому вигляді через нирки шляхом клубочкової фільтрації, створюючи високу концентрацію в сечі. Період напіввиведення всіх АГ у дорослих з нормальнюю функцією нирок становить 2—4 год, у дітей — 2,5—4 год, у новонароджених — 5—8 год. При нирковій недостатності період напіввиведення АГ може зростати до 70 та більше годин [10, 18].

АГ мають здатність накопичуватись у клітинах ниркових канальців. Концентрація АГ (за винятком стрептоміцину) у корі нирок у 100 разів перевищує їх концентрацію в сироватці крові. Навіть через 25 днів після припинення лікування аміноглікозиди визначаються в тканині нирок [18]. Це, з одного боку, робить їх надзвичайно ефективними препаратами для лікування інфекцій сечових шляхів, зокрема піелонефриту, з іншого, — створює підґрунтя для розвитку нефротоксичності. Доведено, що при pH сечі 7,5 антибактеріальна активність АГ значно вища, ніж у кислому середовищі. Тому при їх застосуванні рекомендуються молочно-рослинна дієта та натрію гідрокарбонат (останній — до 10—15 г на добу) [21].

Антибактеріальний ефект АГ, які належать до дозозалежних антибіотиків, прямо залежить від їх концентрації в інфекційному вогнищі [2]. Відповідно найвищу ефективність вони проявляють при застосуванні у високих дозах. Тому більш доцільним є одноразове введення АГ у повній добовій дозі: гентаміцину, нетилміцину і тобраміцину — 4—7 мг/кг, аміакину — 15 мг/кг — за необхідності з наступною корекцією дози після повторних визначень концентрації препаратів у крові [2].

При такому способі введення АГ відбувається істотне збільшення площині під фармакокінетичною кривою, що зумовлює більш тривалу дію на збудників високих концентрацій препаратів та збільшення їх постантібіотичного ефекту (проміжок часу, протягом якого антибіотик здатний пригнічувати життєдіяльність мікроорганізмів після його короткої експозиції) до 5—7 год (при триразовому на добу введенні АГ останній не перевищує 1—2 год) [23]. Встановлено також, що для досягнення найвищої ефективності лікування АГ необхідно, щоб співвідношення між їх максимальною концентрацією у плазмі крові та мінімальною пригнічувальною концентрацією (МПК) було більше 8, хоча збільшення цього показника до 10—12 не приводить до подальшого нарощання ефективності АГ [2].

Істотною перевагою введення АГ один раз на добу є також те, що при цьому зменшується ступінь їх накопичення в кірковому шарі нирок, а отже, і нефротоксичність [2, 21, 23].

Разом з тим, існують ситуації, в яких слід віддати перевагу традиційній схемі введення (багаторазове протягом доби) АГ [2, 21]: при інфекційному

(насамперед ентерококовому) ендокардиті, нейтропенії, випадках, коли змінюються їх фармакокінстика, зокрема при опіках.

АГ показані при тяжких інфекціях, що викликані чутливими до них грамнегативними бактеріями або стафілококами [23]. Вони використовуються при септицемії, абдомінальному сепсисі, сепсисі на ґрунті інфекції органів малого таза, перитоніті та абсцесі черевної порожнини, ускладнених інфекціях респіраторного тракту, при ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів, часто — для емпіричної терапії бактеріальних інфекцій з тяжким перебігом. АГ також показані при бактеріальному ендокардиті, який викликаний ентерококами, стрептококами або стафілококами.

У перелічених випадках гентаміцин, амікацин, нетилміцин є препаратами вибору; тобраміцином краще лікувати хворих з інфекціями, спричиненими синьогнійною паличкою; амікацин слід залишити для лікування інфекцій, спричинених стійкими до гентаміцину мікроорганізмами.

Неоміцин, мономіцин використовують місцево (при захворюваннях шкіри, очей, вух), мономіцин, канаміцин — також перорально (для стерилізації кишечника перед оперативним втручанням, перед застосуванням імуноадресантів, при амебіазі, в комплексній терапії печінкової коми (для зменшення кількості мікроорганізмів у шлунково-кишковому тракті і, відповідно, утворення аміаку) [21].

Стрептоміцин, канаміцин призначають хворим на туберкульоз, на туляремію, чуму.

На основі численних досліджень розроблено узагальнені показання для застосування АГ у клініці [3]:

- на початковій стадії інфекційних процесів невідомої етіології при їх тяжкому перебігу (у поєднанні з бета-лактамними антибіотиками);
- при значному гнійно-запальному компоненті тяжких інфекцій (перитоніт, сепсис, медіастиніт, абсцеси та флегмони м'яких тканин тощо);
- при загостренні хронічних гнійно-запальних захворювань та ускладнень, у т.ч. при формуванні вторинних імуунодефіцитів;
- на ранній стадії розвитку вторинних бактерійних менінгітів;
- в урологічній практиці (концентрація АГ у сечі значно перевищує МІК для більшості збудників інфекцій сечовивідних шляхів) — при тяжких формах піелонефриту, інфекції сечовивідних шляхів, спричиненої грамнегативними збудниками (за умови неефективності інших антибіотиків);
- для здійснення профілактики післяоператійних гнійних ускладнень (у поєднанні з бета-лактамними антибіотиками, метронідазолом або іншими антианаеробними препаратами);
- при інфекціях шкіри та підшкірної клітковини при опіках;
- при септичному артриті, викликаному грамнегативними збудниками;
- при особливо небезпечних інфекційних захворюваннях (чума, туляремія).

При перелічених процесах перевагу відають амікацину та нетилміцину. При виділенні штамів мікроорганізмів, що мають резистентність до гентаміцину, тобраміцину і сизоміцину, антибіотиком вибору серед АГ є нетилміцин. Частота виділення резистентних до нього збудників на сьогоднішній день не перевищує 8–12 %.

Тривалість терапії АГ не повинна перевищувати 7–10 днів. Для деконтаєнції кишечника їх застосовують 1–2 дні.

Побічний вплив АГ доволі серйозний. Насамперед для них характерна ототоксична, нефротоксична дія та здатність провокувати нервово-м'язову блокаду [4].

Ототоксична дія АГ, за даними [13], зустрічається у 10–25 % хворих. Останнім часом в Україні почалися випадки її реєстрації у дітей раннього

віку, що пов'язують з широким застосуванням антибіотиків цієї групи в даного контингенту пацієнтів при важких формах перебігу інфекційних процесів.

Ототоксична дія АГ є наслідком інтенсивного їх зв'язування з фосфоінозитидами клітинних мембрани структур внутрішнього вуха і проявляється необоротним порушенням структури і функції волоскових клітин та еферентних волокон у внутрішньому вусі з розвитком часткової або повної втрати слуху, в дітей найбільш раннього віку розвиток глухоти тягне за собою і виникнення німоти.

При застосуванні стрептоміцину та гентаміцину першими проявами ототоксичної дії бувають вестибулярні розлади: запаморочення, зміни ходи тощо, кохлеарні ж ураження (виникнення глухоти) виникають пізніше [13]. Часто першими ознаками ототоксичності є дзвін у вухах (спостерігається не завжди) та зміна сприйняття високих частот (понад 4000 Гц) при аудіометрії. При прогресуванні змін хворі починають відмічати погіршання сприйняття розмовної мови. Нерідко ототоксичні зміни бувають оборотними, але, як правило, протягом тривалого часу зберігаються залишкові явища, іноді глухота залишається до кінця життя, особливо якщо АГ використовують у пацієнта з уже існуючим зниженням даної функції.

За ступенем наростання негативного впливу на вестибулярну функцію АГ можна розмістити у такий ряд: канаміцин < стрептоміцин < сизоміцин < гентаміцин < тобраміцин [4]. За впливом на кохлеарний апарат найбільш токсичні канаміцин, амікацин, сизоміцин, дещо менш токсичні — гентаміцин, тобраміцин, нетилміцин. За даними [13], більша небезпека розвитку ототоксичної дії є при парентеральному застосуванні мономіцину, канаміцину, амікацину. Вона може спостерігатися і при місцевому застосуванні неоміцину, який вважається найбільш ототоксичним АГ, у разі його всмоктування з поверхні рани, виразки та ін. [2].

Прояв ототоксичної дії АГ спричиняють [4]:

— застосування АГ у великих дозах та, відповідно, наростання рівня їх концентрації у крові, що перевищує допустимі величини. Зокрема, для амікацину, канаміцину ототоксична концентрація в крові становить 35—40 мкг/мл, для гентаміцину і тобраміцину — понад 10—12 мкг/мл;

— наявність у хворого отиту, менінгіту, травм черепа, в т.ч. пологової травми, гіпоксії під час пологів;

— перевищення допустимих термінів лікування АГ. Порівняно безпечним вважається їх застосування протягом 7—10 днів. При тривалішому призначенні (понад 2—3 тижні) ризик токсичних ефектів істотно зростає. У цьому контексті не зайвим буде зазначити, що терміни безперервного призначення АГ при такій тяжкій патології, як інфекційний ендокардит, можуть сягати 28 і навіть 42 днів [24];

— при попередньому або одночасному застосуванні інших АГ;

— при попередньому або одночасному з АГ призначенні потужних діуретиків (фуросеміду, кислоти етакринової, маніту, тіазидів);

— дегідратація;

— похилий та старечий вік пацієнта.

Є думка [22], що всі АГ мають приблизно однакову ототоксичність, але залежно від тривалості лікування, застосованої дози, наявності провокуючих моментів ризик ототоксичної дії може істотно варіювати навіть в одного й того ж препарату.

У процесі лікування АГ і ще протягом 2—3 тижнів після його припинення не можна застосовувати препарати, що також мають ототоксичну дію (інші аміноглікозиди, фуросемід, етакринову кислоту тощо).

Нефротоксична дія АГ реєструється у 8—26 % пацієнтів і виникає внаслідок їх накопичення у кірковій речовині нирок [13]. При цьому антибіотики

зв'язуються з фосфоінозитидами клітинних мембрани у проксимальних канальцях і клубочках, пригнічують функцію ряду ферментів (Na^+ , K^+ -АТФ-ази, протостагландинсінтетази, дихальних ферментів мітохондрій тощо), викликають деструкцію лізосом [22]. АГ з кіркового та мозкового шарів нирок екскретуються іноді протягом 11 діб після відміни препаратору [4].

Нефротоксичність АГ має зв'язок з циркадними ритмами і зростає при їх призначенні пацієнтам вночі [2].

Порушення функції нирок АГ проявляється зниженням процесів фільтрації і секреції, концентраційної здатності, протеїнурією, розвитком неолігуричної ниркової недостатності [4]. Вже через два дні лікування аміноглікозидами у канальцях нирок можуть виникати структурні зміни у вигляді набухання клітин епітелію, розвиватися гострий канальцевий некроз. Ранньою ознакою нефротоксичності може бути ензимурія (аланінамінопептидаза, лейцинамінопептидаза, лужна фосфатаза), протеїнурія, зростання рівня креатиніну в сироватці крові. Лише за показниками концентрації АГ у крові важко прогнозувати ризик виникнення нефротоксичності, оскільки зростання концентрації АГ у крові та періоду їх напіввиведення може бути наслідком існуючої в пацієнта патології нирок (табл. 3) [4, 5].

Слід також ураховувати, що нефротоксичність АГ може розвиватися не лише за умови істотного підвищення їх рівня в крові, але й у випадках, коли він не перевищує допустимих величин. Її прояви можуть виникати через тиждень і більше після початку лікування АГ. Після відміни препаратів концентрація креатину може підвищуватися ще протягом дев'яти діб [16].

Найнебезпечнішим є ураження нирок при застосуванні гентаміцину, амікацину, канаміцину, тобраміцину [13].

Факторами ризику ураження нирок при лікуванні АГ є низький артеріальний тиск, дегідратація, гіпокаліємія, одночасне або попереднє призначення «петльових» діуретиків (фуросеміду й етакринової кислоти), інших аміноглікозидів, цефалоспоринів, ванкоміцину, амфотерицину В, нестероїдних протизапальних агентів, кліндаміцину, піперациліну, метоксифлурану, верапамілу, внутрішньовенних радіоконтрастних засобів, поліглюкіну, фоскарнету [4]. Ризик нефротоксичності більший при похилому віці хворого. Разом з тим, у дітей перших трьох місяців життя він є меншим, ніж у дорослих, що пов'язують з незрілістю у них механізмів захоплення антибактеріокіназами канальцевого епітелію [13].

Незважаючи на значну небезпечність нефротоксичної дії і розвитку гострої ниркової недостатності при поєднанні АГ з цефалоспоринами, така комбінація препаратів нині використовується досить часто при емпіричній терапії тяжких госпітальних інфекцій для потенціювання та розширення спектра антибактеріального впливу. Зрозуміло, що таке лікування є фактично «терапією відчаю».

При призначенні АГ пацієнтам з нирковою недостатністю необхідна корекція режиму дозування (табл. 4, 5).

Зокрема, гентаміцин при порушенні функції нирок та проведенні гемодіалізу після сеансу останнього призначається дорослим пацієнтам у дозі 1–1,7 мг/кг (залежно від тяжкості інфекції), дітям — у дозі 2–2,5 мг/кг [23].

Таблиця 3

Вплив функції нирок на період напівелімінації ($T^{1/2}$) АГ за [5 зі змінами]

Лікарський препарат	$T^{1/2}$, год	
	в осіб з нормальню функцією нирок	у хворих з кліренсом креатиніну нижче 30 мл/хв
Амікацин	1,7–1,9	15–150
Гентаміцин	1–5	10–70
Канаміцин	3	24–96
Сизоміцин	2,2–3,5	15–57

Таблиця 4

Інтервали між введеннями гентаміцину пацієнтам з порушенням функції нирок за [4]

Сечовина, ммоль/л	Кліренс креатиніну, мл/с	Інтервал між введеннями і дози
< 6,7	> 1,2	80 мг кожні 8 год
6,7–16,7	0,5–1,2	80 мг кожні 12 год
16,7–33,3	0,2–0,5	80 мг кожні 24 год
> 33,3	0,1–0,2	80 мг кожні 48 год

Таблиця 5

Дози АГ, рекомендовані для пацієнтів з порушенням функції нирок за [4, 23]

Сироватковий креатинін, мкм/л	Кліренс креатиніну, мл/с/1,73 м ²	Відсоток від стандартних доз
≤ 88	> 1,67	100
89–115	1,17–1,67	80
116–141	0,92–1,17	65
142–168	0,75–0,92	55
169–194	0,67–0,75	50
195–211	0,58–0,67	40
212–265	0,50–0,58	35
266–309	0,42–0,50	30
310–354	0,33–0,42	25
355–451	0,25–0,33	20
452–583	0,17–0,25	15
584–707	< 0,17	10

Таблиця 6

Порівняльна токсичність АГ за [2]

Антибіотик	Відносна вираженість	
	ототоксичності	нефротоксичності
Стрептоміцин	+++	+
Неоміцин	+++	+++
Канаміцин	++	++
Гентаміцин	++	++
Тобраміцин	++	++
Нетилміцин	+	+
Амікацин	++	+

Примітка. + — Ризик мінімальний, ++ — ризик помірний, +++ — ризик значний.

Пояснюються меншими запасами ацетилхоліну в синапсах та більшою активністю ацетил- та бутирилхолінестерази, які його зруйновують, у даного контингенту хворих [13].

При виникненні симптомів нервово-м'язової блокади при застосуванні АГ показано внутрішньовенне введення розчину кальцію хлориду, антихолінестеразних препаратів (прозерину), за необхідності — проведення гемодіалізу, перитонеального діалізу, реанімаційних заходів [1, 13]. Прозерин для попередження його стимулувального впливу на М-холінорецептори радять застосовувати через 1–2 хв після ін'екції атропіну сульфату. Разом з тим, слід пам'ятати, що така комбінація є небезпечною в плані зупинки серця.

При терапії АГ відмічаються й інші симптоми ураження нервової системи: енцефалопатія, загальна слабкість, парестезії, головний біль тощо [23]. При застосуванні гентаміцину можуть спостерігатися посмікування м'язів, парестезії, відчуття оніміння, судоми, сонливість, у дітей — психози. При застосуванні стрептоміцину можлива поява печії, оніміння або парестезій у ділянці обличчя та порожнини рота [18].

За ступенем зростання токсичності АГ можна розмістити у такий ряд: сизоміцин < нетилміцин < гентаміцин < тобраміцин < амікацин < неоміцин < стрептоміцин < мономіцин < канаміцин [15].

Токсичність АГ може проявлятися за певних умов при застосуванні їх середньотерапевтичних доз. Зокрема, швидкість всмоктування АГ при їх внутрішньом'язовому введенні пацієнтам з порушеннями периферичного кровообігу може різко зростати при нормалізації кровообігу, що приведе до несподіваного наростання концентрації препарату в крові до токсичного рівня [5].

Порівняльна ото- та нефротоксичність різних АГ представлена у табл. 6.

Як видно з даних, наведених у табл. 6, найбезпечнішими АГ є амікацин та нетилміцин.

Нейротоксичність АГ пов'язана з їх здатністю порушувати синаптичну передачу імпульсів (за рахунок гальмування вивільнення Ca²⁺ і ацетилхоліну з пресинаптичних закінчень). Вона проявляється різкою м'язовою слабкістю (навіть при коротких курсах лікування аміноглікозидами), пригніченням скорочення дихальної мускулатури і навіть зупинкою дихання, особливо в осіб, що отримували міорелаксанти, або при міастенії чи паркінсонізмі [22]. Призначення АГ шляхом введення у серозні порожнини підвищує ризик міорелаксації [4]. Ймовірність даного ускладнення зростає при одночасному застосуванні препаратів магнію, антидепресантів, антибіотиків з групи лінкозамідів (лінко- або кліндаміцину) [1, 13]. Нервово-м'язова блокада під впливом АГ швидше розвивається у новонароджених дітей, особливо недоношених. Це

Інші побічні ефекти АГ: висипки, підвищення температури тіла, зміни з боку крові (лейкопенія, гемолітична анемія), геморагії (антагонізм відносно фактора V згортання крові), алергічні реакції (характерна перехресна алергія до всіх засобів цієї групи), розвиток суперінфекції, у дітей — гіпокальціємія, гіпомагніємія, гіпокаліємія [23]. При внутрішньовенному введенні АГ можуть виникати флебіти.

Алергічні реакції при терапії АГ частіше реєструються при їх місцевому застосуванні [9], що проявляється висипками, підвищением температури тіла, бронхоспазмом, рідко — анафілактичними реакціями. При місцевому застосуванні неоміцину розвиваються алергічні реакції сповільненого типу та контактні дерматити, часто (до 50 % випадків) реєструються перехресні реакції з іншими АГ, навіть якщо останні використовують всередину [7, 9]. Стрептоміцин може бути причиною тяжких алергічних ускладнень. Високий ступінь сенсибілізації до нього з розвитком ексфоліативного дерматиту, агранулоцитозу, шоку описаний у медсестер та фармацевтів. Гентаміцин викликає алергічні реакції частіше при його застосуванні у мазях, ніж в ін'єкціях. Описано випадки синдрому, подібного до сироваткової хвороби, при застосуванні мономіцину [9].

При застосуванні АГ можуть пригнічуватись транспортні механізми у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту, що супроводжується порушенням нормального засвоєння амінокислот, жирних кислот, вуглеводів та інших компонентів їжі, що може привести до мальабсорбції [13].

АГ протипоказані при вагітності: в амніотичній рідині концентрація АГ становить $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ концентрації їх у крові матері, що може супроводжуватися розвитком ото- і нефротоксичності у плода [11, 13]. При необхідності призначення АГ під час лактації необхідно вирішувати питання про припинення грудного вигодовування дитини або ж про заміну АГ іншим антибактеріальним засобом [12].

Надзвичайно обережно, під постійним контролем функції нирок і слуху, АГ слід використовувати в пацієнтів літнього і похилого віку. Не можна призначати АГ при ботулізмі, міастенії, паркінсонізмі, пригнічені дихальної функції під час наркозу, порушеннях видільної функції нирок. Їх не використовують при наявності гіперчутливості, ураженні VIII пари черепно-мозкових нервів, при важкій нейтропенії [13, 19, 21].

Взаємодія. Поєднання АГ з іншими антибактеріальними засобами здійснюють для розширення спектрів антибактеріальної активності і гальмування розвитку резистентності мікроорганізмів. Синергічними є такі комбінації аміноглікозидів [1, 8, 17, 23]:

— з беталактамними антибактеріальними засобами — цефотаксимом, цефттриаксоном (при тяжкому сепсисі без нейтропенії, при бактеріологічному підтверджені наявності грамнегативних бактерій);

— з антианаеробними препаратами — кліндаміцином, метронідазолом (при терапії змішаних інфекцій малого таза);

— з антипсевдомонадними антибактеріальними засобами — піперациліном, піперацилін/тазобактамом, цефтазидимом, сульперазоном, цефелімом (при підтвердженні синьогнійній інфекції різної локалізації).

Аміноглікозиди не можна вводити в одному шприці або системі для внутрішньовенного введення з іншими антибактеріальними засобами (пеніцилінами, поліміксином В, цефалоспоринами) — можлива фізико-хімічна несумісність [1, 8]. АГ не можна поєднувати в системі для ін'єкцій з амінофіліном. Останній має лужні властивості, що спричиняє інактивацію антибактеріальних засобів [5]. Амікацин фармацевтично несумісний з вітамінами груп В і С, амфотерицином, гепарином, калію хлоридом, нітрофурантоїном, деякими пеніцилінами, хлортіазидом, цефалоспоринами, тетрациклінами, еритроміцином; гентаміцин — з ампіциліном, вітамінами В і С.

ном В₂, амфотерицином В, бензилпеніциліном, фенобарбіталом, преднізолоном, дифеніном, димедролом, гепарином; нетилміцин — з пеніциліном [5, 15, 23].

При поєданні АГ з будь-якими препаратами, що мають ото- чи нефротоксичну дію (інші аміноглікозиди, глікопептиди, зокрема ванкоміцин, петльові діуретики, амфотерицин В, поліміксини тощо), ці ефекти можуть посилюватися [5, 8, 15, 23]. Дипразин збільшує міорелаксуючу дію АГ [1].

Одночасне призначення АГ із засобами для інгаляційного наркозу, сульфатом магнію, лідокаїном, новокаїномідом, аміназином збільшує ризик нерво-вово-м'язової блокади [1]. Незважаючи на те, що поєдання АГ з карбеніциліном є синергічним, ці препарати не можна змішувати в одному об'ємі для ін'єкції та навіть краще не використовувати у вигляді окремих ін'єкцій (при високій концентрації карбеніциліну, що може спостерігатися при нирковій недостатності, АГ інактивуються) [1].

Нестероїдні протизапальні засоби можуть загальмувати виведення АГ з організму, що призведе до прояву їх специфічної побічної дії.

За станом на III квартал 2004 р. в Україні було зареєстровано 25,3 % випадків ПД при медичному застосуванні антибіотиків та інших протимікробних ЛЗ. Серед зазначених ЛЗ аміноглікозидні препарати за частотою проявів ПД становили 18,3 % у структурі виявлених негативних явищ. Серед препаратів аміноглікозидних антибіотиків на фармацевтичному ринку України найбільш поширені стрептоміцин, гентаміцин, канаміцин у різних фармацевтичних формах, значно менше — амікацин, тобраміцин та ін. Природно, що це пов'язано як з якісним медичним застосуванням, так певною мірою і з економічними питаннями, вимушенностю споживати менш дорогі за ціною препарати.

Серед дозволених для медичного застосування антибіотиків домінує продукція вітчизняного виробництва, зокрема 100 % стрептоміцину, канаміцину та амікацину і 90 % гентаміцину. Наприклад, при застосуванні гентаміцину в Україні випадки ПД становили 35,4 % ЛЗ виробництва «Здоров'я», 34,3 % — виробництва ФФ «Дарниця», по 12,5 % — виробництва КМП і «Галічфарм» та ін. Слід підкреслити, що зазначені дані не є свідченням якості продукції, а пов'язані з обсягами продажу ЛЗ та поширеністю їх медичного застосування.

Якщо порівняти частоту випадків ПД, наприклад стрептоміцину, канаміцину, гентаміцину, амікацину, бруlamіцину, яка становить відповідно 18,7, 9,02, 66,6, 4,85, 0,7 %, то переважають прояви побічної дії гентаміцину. Останнє можна пояснити тим, що з 90-х років ХХ ст. і до сьогодні цей аміноглікозидний антибіотик широкого спектра дії є найчастіше вживаним. Його подальше медичне застосування пов'язано з постійним ризиком формування нечутливої патогенної мікрофлори, і отже, з розвитком ПД з боку макроорганізму у все більшої кількості хворих.

За даними ДФЦ МОЗ України серед системних ПД домінують алергічні реакції (наприклад, 85,48 % при застосуванні амікацину та гентаміцину або 40,7 % при застосуванні стрептоміцину), серцево-судинні порушення (22,2, 14,3, 1,04 % при застосуванні стрептоміцину, амікацину та гентаміцину відповідно), побічна дія з боку вестибулярного та слухового апаратів (25,9, 13,3, 9,36 % при застосуванні стрептоміцину, канаміцину та гентаміцину).

За випадками ПД серед пацієнтів домінують чоловіки, а в групі хворих віком 31—60 років — особи жіночої та чоловічої статі (за винятком даних щодо амікацину).

За характером більшість випадків ПД відносилась до несерйозних очікуваних і спостерігалася при парентеральному введенні одночасно з двома та більше ЛЗ. Але, разом з тим, має місце також певна частка серйозних ПД, серед яких є летальні випадки.

Незважаючи на те, що понад 90 % клінічних проявів ПД аміноглікозидних антибіотиків, зареєстрованих в Україні, зникали без наслідків після відміни препарату та проведення відповідних лікувально-профілактичних заходів, на що вимагались додаткові витрати, все це потребує уваги лікарів усіх профілів стосовно раціонального призначення АГ відповідно до вимог доказової медицини.

Незалежно від того, за якими показаннями використовують АГ, існують доступні методи контролю за їх безпечним призначенням [4]: контроль функції дихання, аудіо- та вестибулограми, діурезу, концентрації препарату та кальцію і магнію у сироватці крові.

Таким чином, аміноглікозиди, як і в минулі десятиліття, є широко вживаними в Україні антибіотиками, яким сьогодні, незважаючи на постійне впровадження нових antimікробних засобів, як альтернативу в лікуванні тяжких форм гнійної інфекції у невідкладних хірургічних ситуаціях можна запропонувати невелику кількість інших ефективних препаратів [3]. На жаль, клініцисти нерідко недооцінюють серйозні негативні властивості АГ. Щоб запобігти ПД аміноглікозидних антибіотиків [19], лікар, який призначає ці препарати, повинен обов'язково пам'ятати про такі моменти:

- АГ мають значну ото- та нефротоксичність, здатні викликати нерво-вово-м'язову блокаду та інші неврологічні реакції, причому перші два прояви можуть бути необоротними;
- АГ істотно пригнічують імунітет, що особливо проявляється у гострій фазі інфекційного процесу;
- АГ погано проникають у деякі тканини, зокрема у бронхолегеневу тканину та харкотиння;
- основний збудник позалікарняної пневмонії — пневмокок має природну резистентність до АГ. Тому лікування цими антибіотиками пневмонії, особливо проведення ними стартової терапії, є неприпустимим. Більше того, АГ можуть спричиняти посилення росту пневмококів; іноді їх навіть додають у поживні середовища при мікробіологічному дослідженні цих мікроорганізмів [2, 21];
- активність АГ істотно знижується в кислому середовищі;
- поєдання АГ з іншими антибіотиками, хоча і приводить до посилення антибактеріального ефекту, може бути небезпечним внаслідок розвитку токсичних ефектів, особливо у важкохворих пацієнтів. Тому до поєдання АГ з іншими антибіотиками треба ставитися дуже обережно;
- комбінації АГ з цефалоспоринами III покоління нині переглядаються у зв'язку з їх низькою ефективністю;
- АГ не впливають на анаеробну мікрофлору;
- концентрація й активність АГ різко знижуються у гнійно-некротичних вогнищах.

Ураховуючи вищезазначене, АГ повинні бути препаратами резерву [19]. Пропонується також тримати в резерві амікацин для лікування найтяжчих форм інфекцій, спричинених грамнегативними мікроорганізмами, резистентними до гентаміцину і тобраміцину [21].

Разом з тим, вищезазначені побічні ефекти АГ розвиваються здебільшого при їх неадекватному дозуванні; при відсутності корекції схем їх введення при нирковій недостатності; при неуважному ставленні лікаря до стану пацієнта, якому призначають АГ, зокрема ігноруванні початкових ознак токсичної дії цих антибіотиків [3]. Тому, в який бік переважить чаша терезів при лікуванні аміноглікозидами: чи в бік швидкого поліпшення перебігу захворювання, чи в бік виникнення тяжких негативних наслідків лікування, значною мірою залежить від ерудиції лікаря, його уважного ставлення до хворого та здійснення необхідних профілактичних заходів.

1. Балткаїс Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ (фармакотерапевт. аспекты). — М.: Медицина, 1991. — 304 с.
2. Березняков И.Г. // Клин. антибиотикотерапия. — 2002. — № 5 (19). — С. 18—24.
3. Васина Т.А. // Клин. антимикробная химиотерапия. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 39—42.
4. Вікторов О.П., Коваленко В.І., Логвина І.О. та ін. // Соврем. пробл. токсикології. — 2002. — № 3. — С. 72—76.
5. Герич І.Д., Ващук В.В., Кирик Т.П. та ін. // Клин. антибиотикотерапия. — 2002. — № 5 (19). — С. 25—31.
6. Деримедвідь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В. и др. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Под ред. И.М.Перцева. — Х.: Мегаполис, 2001. — 784 с.
7. Кукас В.Г. Клиническая фармакология. — М.: ГЭОТАР «Медицина», 2000. — 528 с.
8. Лазарева Д.Н., Плечев В.В. Взаимодействие антибиотиков между собой и с другими лекарственными препаратами. — Уфа: БГМУ НПО «Башбиомед», 1997. — 64 с.
9. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д. Лекарственная аллергия. — М.: Нац. академия медицины, 2001. — 330 с.
10. Лоран О.Б., Рафальский В.В. // Практ. руководство по антиинфекц. химиотерапии / Ред. Л.С.Страчунский, Ю.Б.Белоусов, С.Н.Козлов. — М.: Боргес, 2002. — С. 243—246.
11. Медведь В.И., Вікторов А.П., Левицкий Е.Л. // Фармакол. вісн. — 2000. — № 4. — С. 23—34.
12. Медведь В.И., Вікторов А.П., Тутченко Л.И. // Лікування та діагностика. — 2001. — № 2. — С. 54—69.
13. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. — СПб.: Фолиант, 2002. — 520 с.
14. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. — 4-е изд. — М.: Медицина, 1982. — 496 с.
15. Пішак В.П., Заморський І.І. Антибактеріальні хіміотерапевтичні засоби. — Чернівці: Медик, 2001. — 192 с.
16. Побочное действие лекарственных средств: Пер. с англ. / Под ред. М.Н.Г.Дюкса. — М.: Медицина, 1983. — 560 с.
17. Посохова К.А., Климнюк С.І. Мікробіологічні та фармакологічні основи раціонального застосування антибіотиків. — Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. — 131 с.
18. Решедлько Г.К. //Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Ред. Л.С.Страчунский, Ю.Б.Белоусов, С.Н.Козлов. — М.: Боргес, 2002. — С. 67—72.
19. Слепцов В.П., Бондаренко И.В. Антимикробные препараты в клинической медицине. — Симферополь, 2002. — 224 с.
20. Фещенко Ю.І., Дзюблік О.Я., Мостовий Ю.М. та ін. Негоспітальна пневмонія у дорослих: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія: Метод. рекомендації. — К., 2003. — 35 с.
21. Ходош Э.М. Очерки по клинической антибиотикотерапии: история, происхождение, природа и действие. — Х.: Майдан, 2003. — 304 с.
22. Шабалов Н.П., Маркова И.В. Антибиотики и витамины в лечении новорожденных. — СПб.: Сотис-Технобалт, 1993. — 255 с.
23. Яковлев В.П., Яковлев С.В. и др. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. В.П.Яковлева, С.В.Яковлева. — М.: Литтерра, 2003. — 1008 с.
24. David N. Gilbert, Robert C. Moellering, Merle A. Sande. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. — 31 ed. — 2001. — 142 p.

Надійшла до редакції 22.12.2004.

E.A.Посохова, A.П.Вікторов

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ АМИНОГЛИКОЗИДОВ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

В обзоре представлены литературные данные, характеризующие современные представления о побочном действии антибиотиков группы аминогликозидов при их медицинском применении, а также обращено внимание на некоторые особенности осложнений фармакотерапии, регистрируемые в Украине.

C.A.Posohova, O.P.Victorov

THE SIDE-EFFECTS OF AMINOGLYCOSIDES ANTIBIOTICS GROUPS: CONTEMPORANEOUS LOOK TO THE PROBLEM

SUMMARY

This review includes literature data, which describe modern opinions about aminoglycosides antibiotics group during the medical utilization and pay attention to some participations of pharmatherapeutical disorders, which are registered in Ukraine.



КОЖНІЙ ЖІНЦІ ДОБРА ПОРАДА

Дисменорея — циклічний патологічний процес, який, як правило, турбує жінок у дні менструації болями унизу живота. Біль може супроводжуватися різкою загальною слабкістю, нудотою, блюванням, запамороченням, відсутністю апетиту, сухістю у роті, підвищеним слизовидленням, здуттям живота, відчуттям «ватних» ніг, запамороченнями й іншими емоційними і вегетативними розладами, підвищеннем температури тіла до 37–38 °С з ознобом. Іноді основним симптомом може бути одна з наведених скарг, яка, здається, хвилює більше ніж біль.

Дисменорею прийнято розділяти на первинну і вторинну. Первинна дисменорея з'являється, зазвичай, у підлітковому віці, з початком овуляції. Серед основних причин відсутності дівчаток у школі дисменорея займає перше місце. Болі, як правило, починаються за 12 годин до або в перший день менструального циклу і продовжуються протягом декількох годин, навіть днів або під час усієї менструації. Здебільшого, болі носять переймоподібний характер, але можуть бути також ниючими, смикаючими, розпиращими, відбиватися у прямій кишці, ділянці придатків, сечовому міхурі.

Вторинна дисменорея зумовлена органічними змінами в органах малого тазу. Вона, як правило, виникає через декілька років після початку менструацій, а болі можуть з'являтися та посилюватися за 1–2 дні до початку менструації. Вторинна дисменорея, на відміну від первинної, найчастіше виникає у жінок після 30-ти років. Однією з найчастіших причин розвитку вторинної дисменореї є запальний процес в органах малого тазу і ендометріоз. Дисменорея також може бути спричинена використанням внутрішньоматкової спіралі.

Високий рівень біологічно активних речовин — простагландинів — під час менструації спричинює гіпоксію клітин, подразнення нервових закінчень і виникнення болю та інших вищеперелічених симптомів. Сильний біль виснажує нервову систему, знижує пам'ять, здатність до роботи, призводить до розвитку астенічного стану.

Введення препаратів антипростагландинової дії зменшує інтенсивність болю майже у 80 % жінок в період дисменореї. Серед препаратів з таким механізмом дії найбільш широко застосовуються нестероїдні протизапальні засоби. Вони знижують вміст простагландинів у менструальній крові і зупиняють дисменорею. Ці препарати самі мають аналгезуючу дію, тому доцільність їх застосування в перші 48–72 години після початку менструації визначається тим, що, як показали дослідження, найбільша концентрація простагландинів у менструальній рідині має місце саме в перші 48 годин менструації. Антипростагландинові препарати швидко всмоктуються і діють протягом 2–6 годин. Більшість



з них потрібно приймати 1—4 рази на день у перші декілька днів менструації.

Існує також і профілактичний варіант застосування цих препаратів: за 1—3 дні до передбачуваної менструації по 1 таблетці 2—3 рази на день. Курс лікування, як правило, триває протягом 3-х менструальних циклів. Ефект від нестероїдних протизапальних препаратів, як правило, зберігається протягом 2—4 місяців після їх відміни, потім біль поновлюється, але стає менш інтенсивним.

Одним з таких препаратів, що широко застосовується за кордоном, є «РАПТЕН РАПІД» виробництва концерну «Хемофарм» (Сербія і Чорногорія), який нещодавно з'явився і в Україні (Реєстраційне посвідчення № Р.11.01/03944).

Висока ефективність цього препарату доведена дослідженнями, що проводилися в науково-поліклінічному відділенні Наукового центру акушерства, гінекології і перинатології РАМН.

З'ясовано, що РАПТЕН РАПІД є ефективним і прийнятним препаратом при лікуванні дисменореї. Існує два варіанти використання даного препарату: терапевтичний, при якому він призначається в 1-й день, коли з'являється біль, і профілактичний, коли препарат призначається за 1—2 дні до початку бальзових відчуттів. Ефективність 1-го варіанту лікування становить 66 % після 1-го циклу його використання і 84 % — після третього. Ефективність 2-го варіанту лікування становить 60 % після 1-го циклу його використання і 88 % — після третього. Окрім того, РАПТЕН РАПІД не змінював тривалість менструального циклу, у 92,31 % досліджених жінок він лише зменшив тривалість і інтенсивність кров'янистих видіlenь. Особливо це зменшення спостерігалося при профілактичному варіанті призначення даного препарату. Побічні дії у вигляді нудоти і болю в епігастральній ділянці були слабко вираженими і не потребували його відміни. Вони спостерігалися лише у 11 % жінок, що використовували терапевтичний варіант лікування у дослідженні.

Крім зняття бальового синдрому і запалення у гінекології, РАПТЕН РАПІД швидко й ефективно знімає біль найрізноманітнішого походження. Він є ефективним при знятті посттравматичного і післяопераційного болю, запалення і набряку, болю при ревматизмі, у спині, головного, зубного болю тощо.

Таблетка діє так само швидко, як і ін'єкція! Аналгетичний ефект настає вже через 15—20 хвилин. Чому?

Річ у тім, що на відміну від класичного диклофенаку, де до активної речовини добавлено *Na*-іон, у РАПТЕН РАПІДі добавлено іон *K*. А це на 200 % прискорює його всмоктування у шлунку. При цьому він поводить себе як *K*-іон, не викликає гіперкаліємію, тому не може заподіяти шкоди всьому організму. Застосування РАПТЕН РАПІДУ буде найкращою порадою пацієнту для припинення бальового синдрому.

(Матеріали надані представництвом «Хемофарм» в Україні
01015, м. Київ, вул. Старонаводницька, 4а, офіс 19.
Тел./факс (044) 294-76-10, 295-52-81.)

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 615.012.1:547.789.1

С.М.ГОЛОТА, аспірант, О.В.ВЛАДЗІМІРСЬКА, д-р фармац. наук, проф.,
Р.Б.ЛЕСИК, канд. фармац. наук, доц.*

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

β-АРОЇЛАКРИЛОВІ КИСЛОТИ – ПЕРСПЕКТИВНІ РЕАГЕНТИ ДЛЯ СИНТЕЗУ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ АРИЛ- ТА ГЕТЕРИЛЗАМИЩЕНИХ 4-ТІАЗОЛІДОНІВ

Реакції [2+3]-циклоконденсації є зручним методом синтезу похідних 4-тіазолідону [4], серед яких виявлені сполуки з високою біологічною активністю, в т.ч. ряд інноваційних лікарських засобів (троглітазон, піоглітазон, етозолін та ін.). У наведених реакціях вивчено широкий набір різноманітних C₂-реагентів та S,N-бінуклеофілів. Проте залишається маловивченим використання як C₂-реагентів β-ароїлакрилових кислот, для яких описаними є лише продукти гетероциклізації з дитіокарбамінатами [1]. Тому дослідження взаємодії зазначених кислот з іншими S,N-бінуклеофілами являє інтерес з теоретичної точки зору, а також розкриває нові синтетичні можливості для модифікації положення 5 4-тіазолідонового циклу для формування нових комбінаторних бібліотек («combinatorial libraries») потенційних біологічно активних речовин.

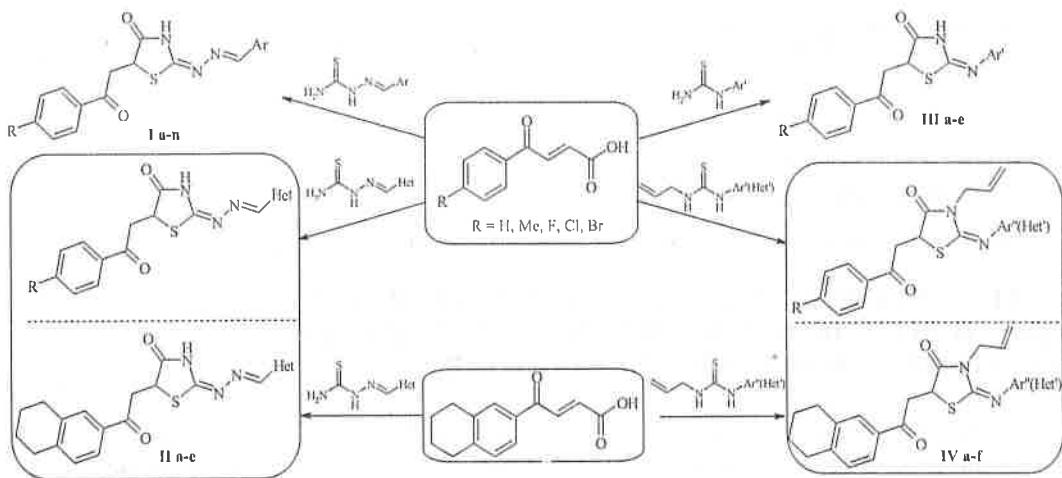
Необхідні β-ароїлакрилові кислоти було одержано за описаним в літературі методом [3]. У дослідженнях як S,N-бінуклеофіли апробовано ряд моно- і дизаміщених тіосечовин, арил- та гетерилтіосемікарбазонів. Вибір зумовлений високою біологічною активністю 2-ариліміно- та 2-(ариліден)-гідразоно-4-тіазолідонів [2, 5], а також високою варіабельністю процесу, що є важливим критерієм комбінаторної хімії.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що навіть нетривале нагрівання (10–15 хв) реагентів у середовищі оцтової кислоти призводить з достатніми виходами (~ 50–70 %) до утворення 5-ароїлметил-4-тіазолідонів (сполуки I–IV). Ураховуючи складність і недосконалість методів одержання цих сполук, а також майже повну відсутність інформації щодо їх фармакологічного ефекту, запропонований нами метод може бути з успіхом використаний для формування нових потужних «комбінаторних бібліотек» похідних 4-тіазолідону. Запропоновані варіанти використання β-ароїлакрилових кислот як структурних блоків («building blocks») для синтезу «комбінаторних бібліотек» 5-ароїлметилпохідних 4-тіазолідону зображені на нижче наведеній схемі.

Структура синтезованих сполук підтверджена методом ПМР-спектроскопії. Фізико-хімічні властивості 5-ароїлметил-4-тіазолідонів наведено в експериментальній частині.

Для групи синтезованих речовин був проведений прескринінг протипухлинної активності (Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute of National Institute of Health, Bethesda, Maryland, USA). Дослідження проводились на трьох лініях ракових клітин людини: MCF7 — рак молочної залози, NCI-H460 — рак легень, SF-268 — рак ЦНС. За результатами проведеного протиракового прескринінгу синтезованих речовин виявлено високоактивну спо-

*Автори статті висловлюють щиру вдячність колегам з Національного інституту раку, США (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA) за вивчення протипухлинної активності сполук *in vitro* в рамках наукового проекту DTP (Developmental Therapeutic Programm).



луку (Іс), на фоні впливу якої тотальна мітотична активність клітин відносно контролю на лінії MCF7 становить 3 %, на NCI-H460 — 0 %, а на SF-268 — 10 %. Речовина Іс передана для проведення грунтовного протипухлинного *in vitro* скринінту на 60 лініях людських ракових клітин і може бути використана як «каркас» («template») для оптимізації структури похідних 4-тіазолідону з зазначенним видом активності.

Експериментальна частина

Дані елементного аналізу узгоджуються з теоретичними розрахунками ($\pm 0,3\%$). Спектри ПМР знімали на приладі Gemini-300 (стандарт — тетраметилсилен, розчинник — DMSO-D₆).

Загальна методика одержання сполук I—IV

Суміш 0,01 моль відповідного тіосемікарбазону або тіосечовини та 0,01 моль відповідної β -ароїлакрилової кислоти в 15 мл оцтової кислоти нагрівають у круглодонній колбі зі зворотним холодильником протягом 1 год. У разі сполук I—III осад утворюється через 5–20 хв від початку нагрівання, тоді як сполуки IV осаджують водою. Продукти реакції відфільтровують і перекристалізовують з суміші ДМФА—етанол (I—III), толуолу або бутанолу (IV).

5-Ароїлметилпохідні, одержані на основі арилтіосемікарбазонів (І а-п)

Ia) Ar = 4-OCH₃-C₆H₄-; R = H. Вихід: 42 %. Т.топл. = 245–247 °C. Спектр ПМР: 3,59 дд, 3,97 дд, J_{AB} = 18,0 Гц, J_{AX} = 8,6 Гц, J_{BX} = 3,2 Гц, 4,38 м (3H, CH₂—CH); 3,66 с (3H, CH₃); 6,91 д, 7,52 т, 7,64 м (5H, C₆H₅); 7,64 м, 7,98 д (4H, C₆H₄); 8,27 с (1H, CH—N); 11,9 шс (1H, NH).

Ib) Ar = 4-C(CH₃)₂-C₆H₄-; R = Br. Вихід: 60 %. Т.топл. > 260 °C. Спектр ПМР: 3,64 дд, 3,94 дд, J_{AB} = 18,0 Гц, J_{AX} = 8,0 Гц, J_{BX} = 3,9 Гц, 4,44 м (3H, CH₂—CH); 3,79 с (3H, CH₃); 7,01 д, 7,67 д, 7,77 д, 7,90 д (8H, 2*C₆H₄); 8,32 с (1H, CH—N); 11,96 с (1H, NH).

Ic) Ar = 2-OH—C₆H₄-; R = H. Вихід: 72 %. Т.топл. > 260 °C.

Id) Ar = 2-OH—C₆H₄-; R = Br. Вихід: 69 %. Т.топл. > 260 °C.

Ie) Ar = 2-OH—C₆H₄-; R = Cl. Вихід: 64 %. Т.топл. > 260 °C. Спектр ПМР: 3,72 дд, 3,98 дд, J_{AB} = 20,0 Гц, J_{AX} = 8,0 Гц, J_{BX} = 4,0 Гц, 4,50 м (3H, CH₂—CH); 6,90 т, 7,29 т, 7,58 м, 8,00 д (8H, 2*C₆H₄); 8,60 с (1H, CH—N); 10,83 с (1H, OH); 12,12 с (1H, NH).

If) Ar = 3-NO₂—C₆H₄-; R = H. Вихід: 71 %. Т.топл. = 247–249 °C. Спектр ПМР: 3,79 дд, 3,98 дд, J_{AB} = 19,0 Гц, J_{AX} = 10,0 Гц, J_{BX} = 3,6 Гц, 4,52 м (3H, CH₂—CH); 7,54 т, 7,67–7,73 м, 7,98 д, 8,16 д, 8,28 д, 8,50 с (9H, C₆H₄, C₆H₅); 8,57 с (1H, CH—N); 12,14 с (1H, NH).

Ig) Ar = 3-NO₂-C₆H₄-; R = Br. Вихід: 66 %. Т.топл. > 260 °C. Спектр ПМР: 3,72 дд, 3,96 дд, J_{AB} = 18,0 Гц, J_{AX} = 10,2 Гц, J_{BX} = 4,0 Гц, 4,48 м (3H, CH₂-CH); 7,78 м, 7,91 д, 8,17 д, 8,29 д, 8,50 с (9H, C₆H₄, C₆H₅); 8,57 с (1H, CH-N); 12,14 с (1H, NH).

Ih) Ar = C₆H₅-; R = Br. Вихід: 64 %. Т.топл. = 236–238 °C.

Ii) Ar = C₆H₅-; R = CH₃. Вихід: 53 %. Т.топл. = 254–257 °C.

Ij) Ar = -CH=CH-C₆H₅; R = H. Вихід: 59 %. Т.топл. = 245–247 °C.

Спектр ПМР: 3,78 дд, 3,96 дд, J_{AB} = 19,4 Гц, J_{AX} = 10,9 Гц, J_{BX} = 3,9 Гц, 4,48 м (3H, CH₂-CH); 7,04 дд (1H, CH-CH=CH); 7,16 д (1H, CH-C₆H₅); 7,25–7,44 м, 7,63 д, (5H, C₆H₅); 7,55 т, 7,64 т, 8,00 д (5H, C₆H₅); 8,18 д (1H, CH-N); 11,99 с (1H, NH).

Ik) Ar = 4-Cl-C₆H₄-; R = H. Вихід: 48 %. Т.топл. > 260 °C. Спектр ПМР: 3,75 дд, 3,96 дд, J_{AB} = 20,0 Гц, J_{AX} = 8,8 Гц, J_{BX} = 4,4 Гц, 4,49 м (3H, CH₂-CH); 7,52 м, 7,75 д, 8,08 д (9H, C₆H₄, C₆H₅); 8,41 с (1H, CH-N); 12,07 с (1H, NH).

Il) Ar = 4-N(CH₃)₂-C₆H₄-; R = H. Вихід: 66 %. Т.топл. > 260 °C. Спектр ПМР: 2,93 с (6H, 2*CH₃); 3,76 дд, 3,93 дд, J_{AB} = 16,0 Гц, J_{AX} = 8,0 Гц, J_{BX} = 4,0 Гц, 4,42 м (3H, CH₂-CH); 6,73 д, 7,55 м, 8,00 д (9H, C₆H₄, C₆H₅); 8,22 с (1H, CH-N); 12,07 с (1H, NH).

Im) Ar = 3-OCH₃-4-OH-C₆H₃-; R = Cl. Вихід: 56 %. Т.топл. = 251–253 °C.

In) Ar = 3,4-(OCH₃)₂-C₆H₃-; R = Cl. Вихід: 61 %. Т.топл. > 260 °C. Спектр ПМР: 3,78 м (6H, 2*CH₃, 1H, CH₂-CH); 3,94 дд (1H, CH₂-CH); 4,49 м (1H, CH₂-CH); 7,04 д, 7,33 м (3H, C₆H₃), 7,63 д, 7,99 д (4H, C₆H₄); 8,32 с (1H, CH-N); 11,98 с (1H, NH).

5-Ароїлметилпохідні, одержані на основі гетерилтіосемікарбазонів (ІІ а-е)

ІІа) Het = 2-Фурил; R = H. Вихід: 64 %. Т.топл. = 254 (з розкл.) °C.

ІІб) Het = 2-Фурил; R = Br. Вихід: 58 %. Т.топл. = 252 (з розкл.) °C.

Спектр ПМР: 3,60 дд, 3,90 дд (2H, CH₂-CH); 4,30 м (1H, CH₂-CH); 6,50 д, 6,80 т, 7,70 д (3H, фурил); 7,70 д, 7,90 д (4H, C₆H₄); 8,20 с (1H, CH-N); 11,90 с (1H, NH).

ІІс) Het = 2-Фурил. Вихід: 60 %, Т.топл. = 243 (з розкл.) °C. Спектр ПМР: 1,78 шс, 2,79 шс (8H, (CH₂)₄), 3,55 дд, 3,85 дд, J_{AB} = 19,9 Гц, J_{AX} = 7,2 Гц, J_{BX} = 4,4 Гц, 4,36 м (3H, CH₂-CH); 6,58 т, 6,88 д, 7,67 д (3H, фурил); 7,18 д, 7,67 д, 7,76 с (3H, C₆H₃); 8,18 с (1H, CH-N); 11,99 шс (1H, NH).

ІІд) Het = 3-Індоліл; R = H. Вихід: 68 %. Т.топл. > 260 °C.

ІІе) Het = 3-(2'-Феніл)-індоліл; R = H. Вихід: 54 %. Т.топл. = 241–243 °C. Спектр ПМР: 3,81 дд, 3,97 дд, J_{AB} = 20,0 Гц, J_{AX} = 10,7 Гц, J_{BX} = 3,3 Гц, 4,49 м (3H, CH₂-CH); 7,21 м, 7,64 м, 8,01 д, 8,28 д (4H, C₆H₄, 10H 2*C₆H₅); 8,56 с (1H, CH-N); 11,98 шс (1H, NH тіазолідиновий, 1H, NH-індольний).

5-Ароїлметилпохідні, одержані на основі монозаміщених тіосечовин (ІІІ а-е)

ІІІа) Ar' = 4-OH-C₆H₄-; R = H. Вихід: 84 %. Т.топл. > 230 °C.

ІІІб) Ar' = 4-OH-C₆H₄-; R = F. Вихід: 76 %. Т.топл. > 230 °C. Спектр ПМР: 3,54 м, 3,95 м, 4,39 м (3H, CH₂-CH); 6,67 м, 6,89 д, 7,30 м, 7,48 д, 8,08 м (8H, 2*C₆H₄); 9,31 с (1H, OH); 10,87 с (1H, NH).

ІІІс) Ar' = 4-OH-C₆H₄-; R = Cl. Вихід: 64 %. Т.топл. > 230 °C.

ІІІд) Ar' = 4-OH-C₆H₄-; R = Br. Вихід: 80 %. Т.топл. > 230 °C. Спектр ПМР: 3,37 дд, 3,58 дд, J_{AB} = 20,0 Гц, J_{AX} = 8,0 Гц, J_{BX} = 4,0 Гц, 5,07 м (3H, CH₂-CH); 6,69 д, 7,05 д, 7,66 д, 7,76 д (8H, 2*C₆H₄); 9,52 с (1H, OH); 12,02 с (1H, NH).

ІІІе) Ar' = 4-OC₂H₅-C₆H₄-; R = H. Вихід: 53 %. Т.топл. = 202–204 °C.

5-Ароїлметилпохідні, одержані на основі дизаміщених тіосечовин (ІV а-ф)

ІІІа) Ar'' = 4-F-C₆H₄-; R = Cl. Вихід: 71 %. Т.топл. = 98–100 °C. Спектр ПМР: 3,76 дд, 4,02 дд, J_{AB} = 20,0 Гц, J_{AX} = 8,0 Гц, J_{BX} = 4,0 Гц, 4,59 м (3H,

CH_2-CH); 4,40 м, 5,22 м, 5,90 м (5Н, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$); 6,91 м, 7,10 м, 7,56 д, 7,96 д (8Н, $2^*\text{C}_6\text{H}_4$).

- IVb) $\text{Ar}''=4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4-$; R = Br. Вихід: 73 %. Т.топл. = 106–109 °C.
IVc) $\text{Ar}''=1\text{-Нафтил}; \text{R}=\text{Br}$. Вихід: 50 %. Т.топл. = 134–135 °C.
IVd) $\text{Ar}''=1\text{-Нафтил}; \text{R}=\text{Cl}$. Вихід: 55 %. Т.топл. = 126–128 °C.
IVE) $\text{Ar}''=1\text{-Нафтил}$. Вихід: 57 %. Т.топл. = 111–113 °C.
IVf) Het' = 2-Тіазоліл; R = F. Вихід: 39 %. Т.топл. = 141–143 °C.

Висновки

1. Встановлено, що взаємодія β -ароїлакрилових кислот з моно- і дизаміщеними тіосечовинами, арил- і гетерилтіосемікарбазонами приводить до важкодоступних 5-ароїлметилпохідних 4-тіазолідону, що дозволяє формувати потужні комбінаторні бібліотеки зазначених сполук.

2. Проведено прескринінг протипухлини активності ряду синтезованих сполук на трьох лініях ракових клітин людини: MCF7 — рак молочної залози, NCI-H460 — рак легені, SF-268 — рак ЦНС, за результатами якого виявлено високоактивну сполуку, передану для проведення грунтовного протипухлинного *in vitro* скринінгу на 60 лініях людських ракових клітин і обрану як «каркас» для оптимізації структури протиракових 4-тіазолідонів.

1. Kamal A., Kandeel, Ahmed S.A., Youssef // Molecules. — 2001. — № 6. — P. 510–518.
2. Maysinger D., Movrin M., Šarić M.M. // Pharmacie. — 1980. — Vol. 35, № 1. — P. 14–16.
3. Papa D., Schwenk E., Vilanni F. et al. // J. Amer. Chem. Soc. — 1948. — Vol. 70. — P. 3356–3360.
4. Shiva P.Singh, Surendra S. Parmar, Krishna Raman et al. // Chem. Rev. — 1981. — № 81. — P. 175–203.
5. Venkatachalam T. K., Elise A. Sudbeck, Chen Mao et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Fast 22012001.

Надійшла до редакції 04.11.2004.

C.Н.Голота, Е.В.Владзимирская, Р.Б.Леськ

β -АРОИЛАКРИЛОВЫЕ КИСЛОТЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РЕАГЕНТЫ ДЛЯ СИНТЕЗА НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АРИЛ- И ГЕТЕРИЛЗАМЕЩЕННЫХ 4-ТИАЗОЛИДОНОВ

Предложен эффективный метод синтеза труднодоступных и малоизученных 5-ароилметил-производных 4-тиазолидона, исходя из β -ароилакриловых кислот и ряда S,N-бинуклеофилов.

S.M. Golota, O.V. Vladzimirskaya, R.B.Lesyk

β -AROYLACRYLIC ACIDS – PERSPECTIVE REAGENTS FOR SYNTHESIS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE ARYL- AND HETERYLSUBSTITUTED 4-TIAZOLIDONE DERIVATIVES

SUMMARY

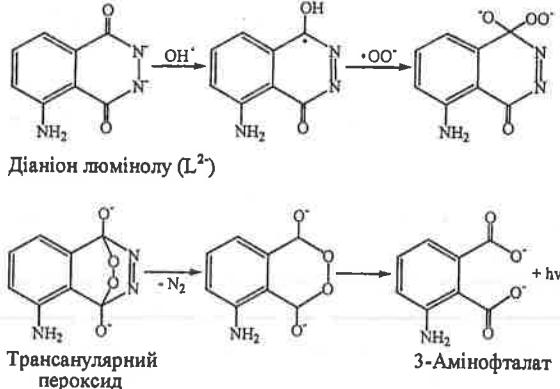
The effective synthesis method of difficult access and insufficiently known 5-arylmethyl derivatives of 4-thiazolidone was proposed. It is based on reaction between β -arylacrylic acids and some S, N-binucleophiles.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КОФЕЇНУ ХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНТНИМ МЕТОДОМ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

Кофеїн (1,3,7-триметилксантин) (*K*), який належить до групи пуринових алкалоїдів похідних ксантину, застосовується в терапевтичній практиці як стимулятор центральної нервової системи та кардіостимулятор [4]. Його випускають у вигляді субстанції, а також подвійної солі кофеїну-бензоату натрію [4]. Для кількісного визначення *K* здебільшого застосовують сучасні фізико-хімічні методи аналізу, а саме УФ-спектроскопію [11, 14], вольтамперометрію [20], капілярний електрофорез [17], газову хроматографію [13, 19], високоефективну рідинну [2, 8–10, 12, 13] та міцелярну електрокінетичну [16, 18] хроматографію.

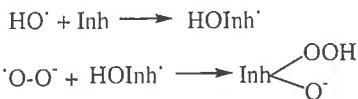
Останнім часом увагу дослідників привертає високочутливий хемілюмінесцентний метод аналізу. Він не вимагає складного апаратурного оснащення й особливих умов виконання експерименту, малотривалий, здебільшого вибірковий, чутливий і достатньо точний. Відомо, що більшість ароматичних сполук — нітрофеноли, амінофеноли, аміни, нітроаніліни, нафтоли — інтенсивно гасять хемілюмінесценцію. Висока чутливість хемілюмінесцентної реакції люмінолу до цих інгібіторів дозволила розробити ряд експресних та вельми чутливих методик їх кількісного визначення [5, 6]. Інгібіторна дія алкалоїдів похідних пурину на хемілюмінесценцію в реакції люмінолу з гідроген пероксидом раніше не вивчалась.

У даній роботі подано опрацьовану методику та результати можливості визначення *K* в лікарських сумішах кінетичним методом за ефектом інгібування хемілюмінесценції системи H_2L (люмінол)— H_2O_2 —Hb(гемоглобін). Згідно із сучасними уявленнями [15] схема механізму виникнення хемілюмінесценції має вигляд



При змішуванні лужних розчинів гідроген пероксиду та люмінолу у присутності каталітичної кількості гемоглобіну спостерігається хемілюмінесценція (*ХЛ*), зумовлена виникненням аніона амінофталевої кислоти в електронозбудженному стані [1]. Ключовою частиною в послідовності реакцій, які ведуть до виникнення хемілюмінесценції через утворення трансанулярного пероксиду люмінолу (див. схему), при розкладанні якого й утворюється емітер світіння, є аніон-радикал $\cdot O-O^-$ [3, 7]. В літературі є відомості про інгібування хемілюмінесценції під час окиснення люмінолу акцепторами $\cdot O-O^-$ радикала. З іншого боку, під час каталітичного розкладання гідроген пероксиду, як правило, утворюються радикали $HO\cdot$ [3]. Вельми ймовірно, що явище інгібуван-

ня зумовлене координацією радикалів HO^\cdot з подвійним зв'язком $\text{C}=\text{N}$ іміда-зольного кільця кофеїну, а відтак рекомбінацією новоутвореного радикала HOInh^\cdot з супероксид-радикалом $\cdot\text{O}-\text{O}^-$ відповідно



Експериментальна частина

Для досліджень використовували субстанції кофеїну (1,3,7-триметилксантин моногідрат), бензойної кислоти фармакопейної чистоти, лікарські форми, що містять кофеїн: таблетки кофеїну-бензоату натрію виробництва Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу (Київ, Україна, сер. 111002); розчин кофеїну-бензоату натрію 10 % для ін'єкцій виробництва Фармацевтичної фірми «Дарниця» (Київ, Україна, сер. 10602).

Вихідний 0,001 М розчин люмінолу (5-аміно-2,3-дигідро-1,4-фталазиндіон, люмінол, «Хемапол», Чехія) готували з очищеного комерційного препарату перекристалізацією з льодяної ацетатної кислоти у присутності активованого вугілля, а відтак — з насиченого розчину лугу за точною наважкою в 0,01 М розчині гідроксиду натрію. В роботі використовували розчини лугу без карбонатів.

Для підтримування необхідної кислотності середовища використовували 0,1 М розчин гідроксиду натрію, pH розчинів контролювали за допомогою скляного індикаторного електрода ЭСЛ-43-07 в парі з насиченим хлоросрібним електродом та іономіра лабораторного І-130. Усі розчини готували на бідистиляті.

Розчин гідроген пероксиду 5 % (мас.) готували із 50 % препарату о.с.ч. шляхом розведення його водою з наступним контролем концентрації перманганатометричним методом.

Застосовували гемоглобін крові людини (*Hb*) виробництва фірми «Simko Ltd» (Львів, Україна). Вихідний розчин гемоглобіну 75 мкг/мл готували розчиненням 7,5 мг гемоглобіну в 75 мл бідистиляту при нагріванні та додаванні 0,5 г натрію дигідроген фосфату. Об'єм доводили до позначки бідистилятом при 20 °C і перемішували. Робочий розчин гемоглобіну готували розведенням вихідного розчину бідистилятом точно в 100 разів. Розчин придатний для застосування протягом доби.

Інтенсивність хемілюмінесценції вимірювали на Хемілюмінометрі-0,1 з фотоелектронним помножувачем ФЭУ-84-А, вимірювачем малих струмів ІМТ-0,5 і швидкодіючим (постійна часу 0,1 с) потенціометром-самописцем. Реакцію, що супроводжується хемілюмінесценцією, проводили у кварцовій кюветі циліндричної форми діаметром 30 мм з робочим об'ємом 10 мл. При проведенні дослідів зберігали такий порядок змішування реагентів: до суміші індикатора люмінолу в розчині лугу та гідроген пероксиду (з розчином *K* або без нього) додавали за допомогою піпеткового дозувача П-1 0,50 мл розчину гемоглобіну і реєстрували кінетичну криву інтенсивності хемілюмінесценції у відносних одиницях (відн. од.) ($I_{x\lambda}$) — час (с). Дозувач вмонтований у зйомний тримач, який ізоляє фотокатод фотоелектронного помножувача від стороннього світла, а відтак дозволяє працювати при звичайному освітленні. Усі досліди виконували при температурі +18...20 °C. Інгібуючий вплив кофеїну оцінювали за величиною депресії (зменшення) максимальної інтенсивності хемілюмінесценції

$$\Delta I_{x\lambda} = I_0 - I_{x\lambda},$$

де I_0 — максимальна інтенсивність хемілюмінесценції у відсутності *K*;
 $I_{x\lambda}$ — максимальна інтенсивність хемілюмінесценції у присутності *K*.

Результати та їх обговорення

Вивчали вплив порядку змішування розчинів люмінолу, гідроксиду натрію, гідроген пероксиду, кофеїну і гемоглобіну та їх концентрацій на інтенсивність виникаючої хемілюмінесценції. У результаті проведених досліджень було встановлено, що оптимальним є порядок змішування, коли останнім додається розчин гемоглобіну.

На рис. 1 показано типові кінетичні криві хемілюмінесценції у системах $H_2L - H_2O_2 - Hb$ та $H_2L - H_2O_2 - K - Hb$. Наявність K у системі $H_2L - H_2O_2 - (K) - Hb$ призводить до зменшення максимальної $I_{xл}$ — інгібування хемілюмінесцентної реакції. Цей ефект зростає при збільшенні концентрації інгібітора процесу. Характер світіння нагадує спалах і відображає нестаціонарні умови процесу виникнення хемілюмінесценції.

На рис. 2 наведено криву залежності депресії (зменшення) максимальної інтенсивності хемілюмінесценції у досліджуваній аналітичній системі від концентрації кофеїну.

Лінійна концентраційна залежність ($r = 0,99$; $n = 5$) максимальної $\Delta I_{xл}$ в системі покладена в основу опрацювання методик кількісного визначення K в субстанції та лікарських формах методом хемілюмінесценції.

Кількісне визначення K у препаратах виконували методом порівняння зі стандартом, використовуючи лінійні ділянки зазначененої вище концентраційної залежності $\Delta I_{xл}$.

У спеціально проведених дослідах встановлено, що інші компоненти комбінованих лікарських форм (зокрема бензоат натрію) не впливали на ефект інгібіторної дії K у хемілюмінесцентній реакції. Оптимальними концентраціями реагентів у даній хемілюмінесцентній системі є:

$c(\text{NaOH})=0,05 \text{ M}$, $c(H_2O_2)=0,075 \text{ M}$, $c(H_2L)=10^{-4} \text{ M}$,
 $C(Hb)=3,75 \cdot 10^{-2} \text{ мкг/мл}$.

Приготування стандартного розчину кофеїну. 0,0740 г Кофеїну розчиняють в мірній колбі місткістю 100 мл. Об'єм розчину доводять до позначки бідистиллятом при 20 °C. Розчин придатний до застосування протягом доби.

Методика кількісного визначення кофеїну в таблетках кофеїну-бензоату натрію по 0,2 г

Близько 25 мг розтертих таблеток (точна наважка) розчиняють у мірній колбі місткістю 100 мл у бідистилляті і доводять об'єм до позначки при 20 °C. Паралельно готують об'ємно-ваговим методом стандартний розчин кофеїну з концентрацією 0,74 мг/мл на бідистилляті. У кварцову кювету послідовно до-

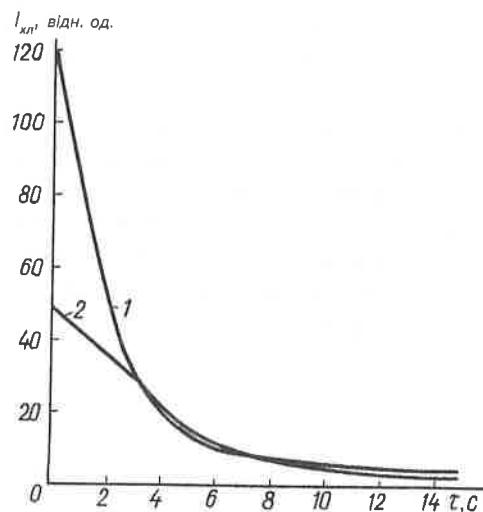


Рис. 1. Кінетичні криві хемілюмінесценції в системах:

1 — $H_2L - H_2O_2 - Hb$, 2 — $H_2L - H_2O_2 - K - Hb$.
 $c(\text{NaOH}) = 0,05 \text{ M}$, $c(H_2O_2) = 0,075 \text{ M}$, $c(H_2L) = 10^{-4} \text{ M}$,
 $c(K) = 2 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $C(Hb) = 3,75 \cdot 10^{-2} \text{ мкг/мл}$

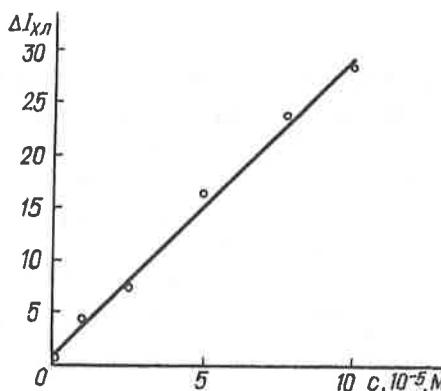


Рис. 2. Крива залежності зміни максимальної інтенсивності хемілюмінесценції в системі $H_2L - H_2O_2 - (K) - Hb$ від концентрації K :
 $c(\text{NaOH}) = 0,05 \text{ M}$, $c(H_2O_2) = 0,075 \text{ M}$, $c(H_2L) = 10^{-4} \text{ M}$,
 $C(Hb) = 3,75 \cdot 10^{-2} \text{ мкг/мл}$

Рис. 2. Крива залежності зміни максимальної інтенсивності хемілюмінесценції в системі $H_2L - H_2O_2 - (K) - Hb$ від концентрації K :

дають 1 мл $1 \cdot 10^{-3}$ М розчину люмінолу, 5 мл 0,1 М розчину гідроксиду натрію, 2 мл бідистиляту, 0,5 мл 5 % розчину гідроген пероксиду, 1 мл розчину таблеток кофеїну-бензоату натрію. Одержану суміш перемішують і встановлюють кювету у світлозахисну камеру. Відкривають шторку і вливають за допомогою піпеткового дозувача 0,5 мл розчину гемоглобіну. Аналогічного порядку додавання розчинів дотримуються при виконанні досліду з розчином стандартного зразка. В усіх випадках реєструють максимальне значення інтенсивності світіння порівняно з його фоновим значенням, $\Delta I_{\text{хн}}$. Вміст кофеїну у препараті знаходять методом порівняння $\Delta I_{\text{хн}}$ з розчином стандартного зразка.

Вміст кофеїну в г на таблетку (X) розраховують за формулою

$$X = \frac{C \cdot 10 \cdot 100,00 \cdot \bar{m}}{m_n \cdot 1,00},$$

де C — концентрація кофеїну, знайдена методом порівняння з розчином стандартного зразка, г/мл;

10 — об'єм кювети, мл;

100,00 — об'єм мірної колби, використаної для аналізу, мл;

\bar{m} — середня маса таблетки ($n = 20$), г;

m_n — маса наважки розтертих таблеток однієї серії, г;

1,00 — аліквотний об'єм розчину таблеток, мл.

Методика кількісного визначення кофеїну в розчині кофеїну-бензоату натрію 10 % — 1 мл

1 мл 10 % розчину кофеїну-бензоату натрію вносять у мірну колбу місткістю 50,00 мл і доводять об'єм до позначки бідистилятом при 20 °C. Паралельно

Результати кількісного визначення кофеїну в лікарських формах ($n = 5$, $P = 0,95$)

Лікарська форма, іміст кофеїну	Знайдено кофеїну, г	Метрологічні характеристики
Таблетки кофеїну бензоату натрію по 0,2 г	0,0757 0,0748 0,0741 0,0753 0,0739	$\bar{X} = 0,07476$ $S = \pm 0,76 \cdot 10^{-3}$ $S_{\bar{X}} = \pm 0,34 \cdot 10^{-3}$ $\Delta \bar{X} = \pm 0,95 \cdot 10^{-3}$ $S_r = \pm 1,0 \%$ $\delta = -0,6 \%$
Борщагівський ХФЗ (Україна) (0,072—0,076 г)*		
Розчин кофеїну-бензоату натрію 10 % — 1 мл	0,0595 0,0604 0,0613 0,0609 0,0597	$\bar{X} = 0,06036$ $S = \pm 0,76 \cdot 10^{-3}$ $S_{\bar{X}} = \pm 0,34 \cdot 10^{-3}$ $\Delta \bar{X} = \pm 0,95 \cdot 10^{-3}$ $S_r = \pm 1,3 \%$ $\delta = -0,6 \%$
Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна) (0,058—0,062 г)**		

* 0,0752 г. ** 0,0607 г.
Примітка. Вміст K встановлено методом йодометрії [5].

готують об'ємно-ваговим методом стандартний розчин кофеїну з концентрацією 0,6 мг/мл на бідистиляті. Далі виконують аналіз, як при визначенні вмісту кофеїну в таблетках кофеїну-бензоату натрію по 0,2 г. Результати виражають кількістю грамів кофеїну в 1 мл препарату.

Отже, як видно з наведених у таблиці даних, одержані результати характеризуються задовільною репродуктивністю — відносне стандартне відхилення не перевищує $\pm 1,3 \%$. Бензоат натрію, який входить до складу лікарських форм препарату, не заважає аналізу. Нижня межа визначуваних концентрацій (C_n) становить $2,12 \cdot 10^{-7}$ г/мл.

Висновки

1. Вперше вивчено інгібіторний вплив кофеїну на хемілюмінесценчу реакцію окиснення люмінолу гідроген пероксидом в лужному середовищі у присутності гемоглобіну.
2. Опрацьовано методики кількісного визначення кофеїну в субстанції та лікарських формах кофеїну-бензоату натрію методом хемілюмінесценції.

- Бабко А.К., Дубовенко Л.И., Луковская Н.М. Хемилюминесцентный анализ. — К.: Техніка, 1966. — 250 с.
- Быков А.М., Маякова Т.И., Малова Т.Н. и др. // Всерос. конф. «Хим. анализ веществ и материалов» (Москва, 16—21 апр. 2000 г.). — М., 2000. — С. 45—46.
- Ечмаева Т.А., Бердников В.М. // Журн. физ. химии. — 1995. — Т. 69, № 6. — С. 1089—1091.
- Компендиум 2000/2001. Лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2000. — 1456 с.
- Максютина Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А. и др. Методы анализа лекарств. — К.: Здоров'я, 1984. — 224 с.
- Пономаренко А. А., Попов Б. И., Амелина Л. М. и др. // Журн. общей химии. — 1964. — Т. 34, № 12. — С. 4118—4122.
- Федорова О.С., Бердников В.М. // Теоретическая и экспериментальная химия. — 1983. — № 3. — С. 334—339.
- Abu-Qare Agel W., Abou-Donia Mohamed B.I. // J. Pharm. and Biomed. Anal. — 2001. — Vol. 26, № 5—6. — P. 939—942.
- Altun M.L., Ceyhan T., Katral M., Atay T. et al. // Ibid. — 2001. — Vol. 25, № 1. — P. 93—101.
- Bispo Marcia S., Veloso Marsia Cristina C., Pinheiro Heloisa Lusia C. et al. // Chromatogr. Sci. — 2002. — Vol. 40, № 1. — P. 45—48.
- Dominguez Vidal A., Carsia Reyes J.F., Ortega Barrales P. et al. // Anal. Lett. — 2002. — Vol. 35, № 15. — P. 2433—2447.
- Ferreyra Carola, Ortiz Cristina // J. Pharm. and Biomed. Anal. — 2001. — Vol. 25, № 3—4. — P. 493—499.
- Kumazawa Takeshi, Seno Hiroshi, Lee Xiao-pen // Anal. Chim. Acta. — 1999. — Vol. 387, № 1. — P. 53—60.
- Ortega-Barrales P., Padilla-Weigand R., Molina-Diaz A. // Anal. Sci. — 2002. — Vol. 18, № 11. — P. 1241—1246.
- Roswell D. F., White E. H. // Methods Enzymol. — 1978. — Vol. 57. — P. 409—423.
- Sun P., Mariano G.J., Barker G. et al. // Anal. Lett. — 1994. — Vol. 27, № 5. — P. 927—937.
- Vogt C., Conradi S., Rohde E. // J. Chem. Educ. — 1997. — Vol. 74, № 9. — P. 1126—1130.
- Watanabe Toshiro, Nishiya ma Rika, Yamamoto Akira et al. // Anal. Sci. — 1998. — Vol. 14, № 2. — P. 435—438.
- Yang Min J., Orton Maureen L., Pawliszyn Janusz // J. Chem. Educ. — 1997. — Vol. 74, № 9. — P. 1130—1132.
- Zen Jyn-Myng, Ting-Yuan-Shih, Shih Ying // Analyst. — 1998. — Vol. 123, № 5. — P. 1145—1147.

Надійшла до редакції 22.11.2004.

Н.Ю.Бондаренко, Н.Е.Блажеевский

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОФЕИНА ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНЫМ МЕТОДОМ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Разработаны методики хемилюминесцентного определения кофеина в субстанции, инъекционных растворах и таблетках кофеина-бензоата натрия, основанные на ингибировании реакции хемилюминесцентного окисления люминола пероксидом водорода в присутствии гемоглобина крови. Относительное стандартное отклонение не превышает $\pm 1,3\%$. Нижняя граница определяемых концентраций составляет $2,12 \cdot 10^{-7}$ г/мл. Бензоат натрия, который входит в состав комбинированных лекарственных форм, не мешает проведению анализа.

N.U.Bondarenko, M.Y.Blažheeovskiy

QUANTITATIVE DETERMINATION OF CAFFEINE IN DRUGS BY CHEMOLUMENISCENT METHOD

SUMMARY

The method of caffeine chemiluminescent determination in substance and different forms based on reaction of inhibition of chemiluminescent oxidation of luminol by hydrogen peroxide, catalyzed by blood hemoglobin have been elaborated. The typical relative standard deviation is $\pm 1,3\%$. A lower limit of determining concentration is $2,12 \cdot 10^{-7}$ g/ml. It was determined, that natrii benzoic, included in composition of combined forms contained caffeine doesn't impede of its determination.

Національний фармацевтичний університет

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕЛАГОВОЇ КИСЛОТІ ТА АЛТАНУ

У номенклатурі медичної промисловості лікарські засоби на основі біологічно активних речовин з рослин займали головні позиції у багатьох фармакотерапевтических групах.

У зв'язку з екологічним станом у світі актуальним є пошук природних антиоксидантів і увагу багатьох вчених привернула велика група природних біологічно активних сполук — елаготанінів, представників дубильних речовин гідралізованої групи. Аналіз даних літератури за останні десятиріччя показав, що поліфенольні сполуки рослинного походження мають різносторонні фармакологічні активності: антиоксидантну, протизапальну, антибактеріальну, кардіопротекторну, противиразкову та ін. [6].

Антиоксидантну дію елаготанінів зумовлює їх хімічна структура. Завдяки наявності в молекулі рухливих атомів водню дубильні речовини нейтралізують вільні радикали, утворюють семихіонні сполуки, що мають меншу енергію окиснення, ніж вихідний радикал [5].

Серед численних представників лікарської флори, що містять дубильні речовини, в народній та практичній медицині як протизапальні, в'яжучі, кро-воспинні та antimікробні засоби широко використовують препарати рослин роду Вільха (*Alnus Gaertn.*) [4].

На НВЦ «Борщагівський ХФЗ» впроваджена комплексна переробка суплідь вільхи клейкої та сірої, яка дозволяє одержати ряд перспективних препаратів.

Так, у процесі виробництва субстанції альтан з суплідь вільхи клейкої (*Alnus glutinosa* (L.) Gaertn.) або вільхи сірої (*Alnus incana* (L.) Moench.) на стадії екстракції етилацетатом і відокремлення етилацетатного шару залишається водний залишок, що містить до 75 % дубильних речовин, у т.ч. вільну елагову кислоту й елаготаніни невстановленої структури, крім того, знайдено флавоноїди, ксантони, галотаніни, ліпофільні речовини [3]. Дослідженнями, проведеними на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ під керівництвом проф. Л.В.Яковлевої, встановлено, що елагова кислота проявляє антиоксидантну, протизапальну та репаративну активність [6].

Зазначені фармакологічні властивості елагової кислоти можна пояснити особливостями її хімічної структури — наявністю великої кількості OH-груп, які здатні зв'язувати вільні радикали з утворенням семихіонних комплексів, відновлювати вільні іони заліза і, таким чином, стабілізувати процес перекисного окиснення ліпідів [7].



Дослідження водного залишку відкривають перспективи його повторної переробки і створення безвідходної технології виробництва. У зв'язку з цим метою подальших досліджень стало вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей комплексу елагової кислоти порівняно із субстанцією альтан для розробки оптимального складу і технології таблетованої лікарської форми, а також для встановлення закономірностей таблетування рослинних поліфенолів.

Матеріали та методи дослідження

При виборі допоміжних речовин і технології виготовлення таблеток визначним фактором слід вважати фізико хімічні та фармако-технологічні властивості лікарської субстанції [1].

Для розробки складу таблеток елагової кислоти вивчали властивості субстанції за методиками ДФУ [2], а саме: плинність, кристалографію, насипний об'єм, насипну густину. Одержані таблетки оцінювали за показниками: стійкість до роздавлювання,стираність, час розпадання.

Для визначення водоголдинання порошку елагової кислоти його розміщували в замкнутому просторі (ексикаторі), де при температурі 20 °C підтримували постійну вологість повітря 100, 75 та 40 %. Відносну вологість повітря створювали відповідно водою і насиченими розчинами натрію хлориду та натрію гідрокарбонату. Вологість контролювали психрометром Ассмана, а вологовміст визначали експрес-вологоміром на основі торсійних терезів BT-500.

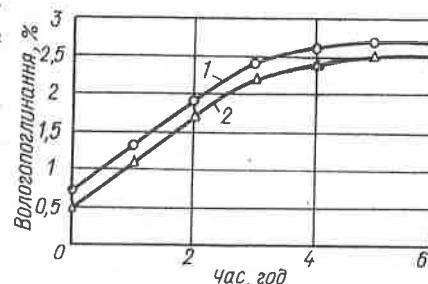
Результати та їх обговорення

Результати експериментальних даних визначення водоголдинання елагової кислоти наведено на рисунку.

З даних, поданих на рис., видно, що через одну годину при 100 % вологості повітря вологовміст елагової кислоти та альтану виріс на 0,5 % і через 4 год вийшов на постійне значення 2,5 % для альтану та 2,7 % для елагової кислоти. Витримування субстанцій в умовах підвищеної вологості протягом декількох діб не приводить до зростання водоголдинання. При 75 % відносній вологості повітря водоголдинання зростає для субстанцій на 2 %, а при 40 % вологовміст залишається практично незмінним.

Незначні вологосорбційні характеристики субстанцій альтану та елагової кислоти свідчать про відсутність утворення вологих мас у процесі зберігання і дозволяють прогнозувати вибір деяких допоміжних речовин. Крім того, цей показник може свідчити і про низькі значення пресованості.

З усіх технологічних параметрів на процес таблетування як найбільше впливає насипна маса, плинність і пресованість субстанції. Метою дослідження стало порівняльне вивчення фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей альтану та елагової кислоти, які відносяться до одного класу природних сполук — поліфенолів. Результати аналізу наведені в таблиці.



Криві залежності водоголдинання:
1 — елагової кислоти, 2 — альтану при відносній вологості повітря 100 %

Технологічні властивості поліфенольних сполук рослинного походження

Параметри	Одиниці вимірювання	Альтан	Кислота елагова
Насипний об'єм	г/мл	0,50±0,05	0,53±0,02
Насипна густина	г/мл	0,70±0,01	0,72±0,06
Ступінь ущільнення	—	2,25±0,02	2,56±0,06
Плинність	г/с	1,34±0,01	1,42±0,04
Кут природного укусу	градус	52±0,4	50,99±0,1
Пресованість (за стійкістю до роздавлювання)	Н	11,22±0,14	12,018±0,123
Сила виштовхування таблеток	Н	484±24,12	475,95±14,58
Пористість	%	10,34±0,05	10,96±0,10
Вологовміст	%	3,30±0,02	3,28±0,01

Результати показують, що досліджувані препарати альтан і кислота елагова являють собою полідисперсні аморфні порошки з частинками ізодіаметричної форми у вигляді безформних брилок та їх уламків. Поверхня часток слабо шорстка. Лінійні розміри — від 5 до 400 мкм. Середній розмір часток домінуючої фракції субстанції, які досліджували, становить 5—100 мкм, форм-фактор $K \approx 0,65$, що вказує на їх ізодіаметричність. Частки оптично непрозорі в прохідному світлі.

Рослинні поліфенольні комплекси мають приблизно рівні технологічні параметри — низькі показники пресованості, і, як наслідок, високі значення сили виштовхування таблеток. Це дає змогу обґрунтувати склад допоміжних речовин при розробці таблеток. Кристалографічні характеристики також свідчать про те, що навіть при високому тиску поліфеноли пресуються з утворенням слабких систем і, відповідно, потребують введення зв'язувальних речовин.

Незначна пресованість усіх поліфенолів вказує на недоцільність введення до складу таблеткової лікарської форми значної кількості розпушувачів для своєчасного розпадання таблеток. Для усунення швидкого зношення прес-інструменту таблеткових машин, одержання таблеток без механічних дефектів (відколи, фаски, задирки тощо), а також у зв'язку з тим, що поліфеноли мають високі значення сили виштовхування таблеток з матриць, до складу таблеткової маси необхідно вводити ковзні і змащувальні речовини. Вибір їх повинен визначатися характером складу таблеткової маси, а оптимальна кількість — зменшенням сили виштовхування таблеток з матриць до мінімуму.

Висновок

Усі рослинні поліфенольні комплекси за фізико-хімічними та фармако-технологічними властивостями практично не відрізняються один від одного. Експериментальні дані дозволяють зробити висновок про необхідність використання при розробці таблеток наповнювачів (розріджувачів) з нормованим вологовмістом, зв'язуючих та антифрикційних (ковзних і змащувальних) речовин.

1. Гладух Є.В. // Фармац. журн. — 2002. — № 3. — С. 92—94.
2. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Пат. 44321 Україна. Спосіб отримання суми поліфенолів / Л.В. Безпалько, Т.М. Крицька, А.С. Шаламай та ін. (Україна). — Опубл. 15.02.2002, Бюл. № 2.
4. Радько Е.В., Самура Б.А., Таран А.В. и др. // Лекарства — человеку. — 2001. — Т. 14, № 1. — С. 177—192.
5. Сербин А.Г., Яковлева Л.В., Хворост О.П. и др. // Провізор. — 1998. — № 18. — С. 40—41.
6. Яковлева Л.В., Івахненко А.К., Бунятян Н.Д. // Эксперим. и клин. фармакология. — 1998. — Т. 61, № 3. — С. 32—34.
7. Valenzuela A., Lagos C., Schmidt K. et al. // Biochem. Pharmacol. — 1985. — № 34. — Р. 2209—2212.

Надійшла до редакції 31.01.2005.

С.А. Малиновская, Е.В. Гладух, А.И. Зайцев

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭЛЛАГОВОЙ КИСЛОТЫ И АЛЬТАНА

Изучены физико-химические и технологические свойства альтана и эллаговой кислоты. Исследована кинетика влагопоглощения субстанции при 100 % относительной влажности. Установлено влияния связывающих веществ на показатели качества таблеток.

S.A. Malinovskaya, E.V. Gladuh, O.I. Zaitsev

STUDYING PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES ALTAN AND ELLAGIC ACID

SUMMARY

Studied physico-chemical and technological properties altan and ellagic acid. Investigated kinetics moisture absorption of the substance with 100 % relative moisture. Established influence connecting materials on quantitative indices of tablets.



*В. С. КАРАМАВРОВ, здобувач, В. С. КИСЛИЧЕНКО, д-р фармац. наук, проф.,
А. В. МАРТИНОВ, канд. фармац. наук*

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАТИВНОГО І МОДИФІКОВАНОГО ГЛЮКОРИБІНУ

Оригінальна субстанція «Глюкорибін» є продуктом осадження гарячим етанолом суми білково-полісахаридної фракції з листя смородини чорної, яку отримують на ВАТ «ФК «Здоров'я» [1]. Основною діючою речовиною глюкорибіну є протеоглікан — галактоарабан з молекулярною масою 98—120 кДа [5]. Субстанція глюкорибіну використовується для одержання антиалергічних лікарських препаратів — таблеток глюкорибіну по 0,1 г та 3 % мазі з глюкорибіном [2]. Механізм фармакологічної дії базується на властивостях лектину смородини чорної вибірково руйнувати Т-кілери, тобто аналогічний дії рослинних лектинів групи рицину. Цей механізм полягає в тому, що протеоглікан листя смородини гальмує функцію рибосом та зупиняє синтез білка в клітині. Скоріше за все зазначений лектин, що входить до складу глюкорибіну, як і інші лектини, є тетramerом, має дві гаптомерні та дві ефектомерні одиниці. На відміну від галактозоселективних лектинів лектин з листя смородини чорної у складі гаптомерної одиниці має понад 80 % вуглеводної одиниці, що складається з нерегулярного полісахариду галактоарабану (галактоза 26,8 %, арабіноза 18,2 %, глюкоза 11,6 %). Точна структура гаптомерної одиниці до цього часу повністю не вивчена. Завдяки цій частині лектин вибірково накопичується на поверхні лімфоцитів — клітин-кілерів. На моделях *in vitro* була підтверджена противухлинина та сперматоцидна активність лектину смородини, отриманого з глюкорибіну [3].

Метою нашого дослідження є вивчення фізико-хімічних властивостей субстанції глюкорибіну та її ацильованих похідних, залежності структура—активність (здатність до аглютинації еритроцитів) у ряду частково сукцинільованих похідних лектину, виділеного з глюкорибіну, який отримували з листя смородини чорної.

Експериментальна частина

Методика отримання ацильованих похідних глюкорибіну

Для ацильовання використовували янтарний та аконітовий ангідрид. 10^{-5} — 10^{-7} моль відповідного білка розчиняли у 50 мл 0,2 М розчину калію гідрофосфату ($\text{pH} > 8,0$), додавали 10^{-6} — 10^{-8} моль ацилюючого агента і переміщували суміш за допомогою шейкера до розчинення твердого ацилюючого агента (янтарного або аконітового ангідриду). Потім pH доводили до 8,0—8,5 шляхом додавання 6 М розчину натрію гідроксиду [7].

Надлишковий негативний заряд модифікованих білків встановлювали за допомогою методу FPLC (Fast Protein Liquid Chromatography) фірми Pharmacia з використанням моно-Q аніонообмінної колонки тієї ж фірми. Буфер А являє собою 0,02 М ТРІС гідрохлорид ($\text{pH} 7,4$) та буфер В, який складався з буфера А та 1 М розчину натрію хлориду. Елюювання білка проводили зі швидкістю 0,25 мл/хв з використанням градієнта від 100 % буфера А до 100 % буфера Б за 30 хв. Відповідні ацилпротеїди були розведені у буфері А в концентрації 1 мг/мл і в дозі 100 мг введенні у FPLC-систему [4], надану лабораторією епізоотології ІЕКВМ УААН.

Встановлення молекулярних мас різних фракцій глюкорибіну та його ацильованих похідних

Молекулярні маси отриманих ацилпротеїдів встановлювали за допомогою методу імпульсного гель-електрофорезу в поліакриlamідному гелі (ПААГ) та в деяких випадках в агарозі. Цей метод дозволяє розділити та встановити масу білків, які відрізняються лише на одну амінокислоту [9].

Гель-електрофорез проводили з використанням градієнта концентрацій ПААГ від 4 до 30 %, для чого використовували готові пластинки Pharmacia. Спочатку гель врівноважували проведеним електрофорезу при 150 В протягом години при постійній напрузі.

Для проведення горизонтального гель-електрофорезу готували запасний електродний буфер (ТРІС—ЕДТА—борна кислота). З цією метою 121 г ТРІСу, 15,6 г ЕДТА (динатрієвої солі) та 9,2 г кислоти борної розчиняли в дистильованій воді і доводили об'єм розчину дистильованою водою в мірній колбі до 1 л. Перед використанням запасний розчин розводили дистильованою водою у співвідношенні 1:10. Зразок білка діалізували проти розведеного електродного буфера, який містив бромфеноловий синій (0,1 %) та гліцерин (10 %). В ямки за допомогою мікропіпеток вносили по 2 мкл розчину зразка (з концентрацією 0,5 мкг/мл).

Електрофорез проводили при 150 В та імпульсах 2с/1с (две секунди в одному напрямку та одна секунда — у протилежному) протягом 7—16 год. Гель калібрували за допомогою білків-маркерів Pharmacia. Ці маркери являли собою ліофільно висушену суміш тиреоглобуліну (М 669000), феритину (М 440000), каталази (М 232000), лактатдегідрогенази (М 140000) та альбуміну (мономера) (М 67000). Після завершення електрофорезу (смуги з барвником знаходилися на фініші) гель забарвлювали.

Найбільш чутливим виявився метод детекції білкових зон за допомогою інкубації гелю у розчині срібла нітрату. Гель вміщували у кювету для хроматографічного імпрегнування з 0,1 % розчином срібла нітрату на 12 год. Перед забарвленням його позбавляли барвників — детекторів смуг (бромфеноловий синій) шляхом промивання протягом 12 год у суміші метанол—льодяна оцтова кислота—вода у співвідношенні 5:7,5:87,5 у кюветі для хроматографічного імпрегнування, яку накривали кришкою для зменшення випаровування метанолу. Після забарвлення гель обробляли 5 % розчином натрію гідрокарбонату з додаванням 1 % розчину натрію тіосульфату. При цьому комплекси пептид—срібло проявлялися у вигляді чорних смуг. Масу фракцій глюкорибіну встановлювали за градуювальним графіком.

Чистими, тобто позбавленими домішок, були такі білки, які не давали довгих кольорових залишків плям на смузі. Вони мали вигляд невеликих плям або еліпсів. Середина плямами використовувалася для встановлення значення Rf.

Використання імпульсного електрофорезу замість електрофорезу з постійним електричним струмом збільшує на два порядки точність встановлення молекулярної маси білків (помилка 25 % при електрофорезі з постійним струмом та 0,25 % при електрофорезі з імпульсним струмом). Для імпульсного гель-електрофорезу використовується поліноміальна лінія тренду (із співвідношенням полінома 1:2 як за часом імпульсу електричного струму), оскільки білки, що важать менше, рухаються далі, ніж білки, що важать більше.

Частину білків готували препартивно. Для цього гель не забарвлювали, а робили його «відбитки» на нітроцелюлозному папері (Блоттінг) [6]. Забарвлення солями срібла проводили за відомою методикою [8].

Нами було проведено ацилювання протеоглікану глюкорибіну янтарним ангідридом і досліджено залежність між ступенем ацилювання глюкорибіну та здатністю викликати аглютинацію еритроцитів. Було проведено аналітичну гель-фільтрацію та створено пептидно-полісахаридні карти нативного та ацильованого глюкорибіну, визначено їх фізико-хімічні властивості.

На рис. 1 наведено графік залежності об'єму пропускання через колонку з гелем (сефадекс G-200) елюенту від поглинання при 280 нм (концентрація білка за триптофаном—тирозином—фенілаланіном) при розділенні розчиненої у фосфатному буфері субстанції глюкорибіну. Детекцію фракцій проводили на спектрофотометрі СФ-46 при фіксованій довжині хвилі 280 нм.

Як видно з рис. 1, глюкорибін розділяється на три основні смуги, дві з яких відповідають білкам (фракції № 20 та № 37), а одна, найімовірніше, є полісахаридним гаптомером лектину смородини. Глюкорибін фактично є сумішшю лектину смородини з його мономерними одиницями та полісахаридами. Забарвлені у світло-коричневий колір (що свідчить про наявність сполученої системи у структурі молекули) тільки фракції № 20 і № 37, тоді як фракція № 15 є безбарвною. Відповідно у чистих білків (без кофакторів гетероциклічної природи) немає сполучених систем і вони, здебільшого, повністю прозорі безбарвні речовини або світло-жовті за рахунок опалесценції та низької розчинності.

Далі всі три фракції були досліжені стосовно наявності характерної для лектинів аглютинації еритроцитів. Для дослідження були використані відмінні танізовані еритроцити барана, півня, морської свинки та людини з 0A групою крові. Результати дослідження аглютинуючих властивостей різних фракцій нативного глюкорибіну наведено в табл. 1.

Як видно з даних, поданих у табл. 1, аглютинуючі властивості лектинів притаманні фракціям № 15 і № 37 (38). Спостерігається кореляція між аглютинуючими властивостями на еритроцитах півня та людини (0A група), причому людську кров лектини смородини аглютинують у більшій концентрації (менший титр). При порівнянні титру аглютинації між двома смугами № 15 і № 37 (38) можна зробити висновок, що смуга № 37 (38) — це мономер або димер лектину із смуги № 15, бо обидва однаково аглютинують еритроцити півня та людини, але маса речовини із смуги № 15 вчетверо більша, а концентрація вчетверо менша відповідних характеристик із смуги № 37 (38). Для підтвердження ідентичності речовинами був проведений гідроліз з використанням меркаптоетанолу. Ідентичність структур встановлювали за допомогою спектроскопії в УФ- та видимій ділянці спектра. Спектр гідролізату із смуги № 15 та мономера із смуги № 37 (38) наведений на рис. 2.

Як видно з рис. 2, обидві смуги фактично збігаються, що свідчить про ідентичність мономера після гідролізу лектину та мономера у глюкорибіні. Спектр характеризується наявністю двох піків поглинання — при 290 та 440–480 нм. Перший пік обумовлений поглинанням ароматичних амінокис-

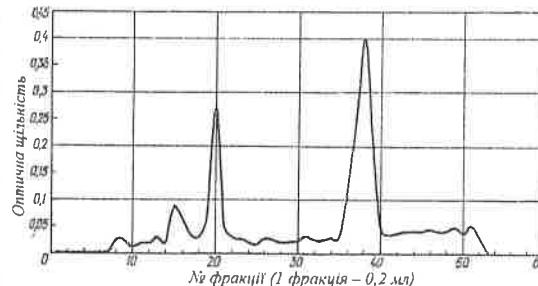


Рис. 1. Хроматограма розділення глюкорибіну на колонці з гелем, детекція при 280 нм

Таблиця 1

Результати дослідження аглютинуючих властивостей фракцій глюкорибіну

Номер фракції на хроматограмі	Титр аглютинації 5 % розчином еритроцитів			
	півня	барана	морської свинки	людини (кроме 0A групи)
8	0*	0	0	0
15	1:100	0	0	1:20
20	0	0	0	0
37 (38)	1:500	0	0	1:100

* Відсутність аглютинації еритроцитів.

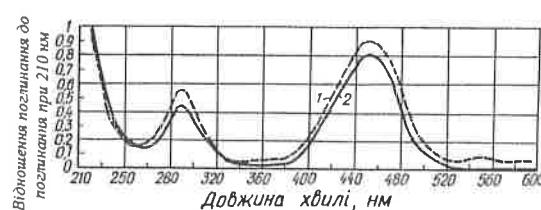


Рис. 2. Спектр речовини:
1 — із смуги № 37; 2 — гідролізату із смуги № 15

Таблиця 2

Характеристики отриманих ацильних похідних лектину смородини з фракції № 37 (за методикою ацилювання лізинових аміногруп)

Ступінь ацилювання лектину смородини, %	Молекулярна маса, kDa	Rf на пластині* гель при імпульсному гель-електрофорезі
1	65,8	0,40
5	72,0	0,38
10	82,2	0,35
25	96,2	0,25
50	102,5	0,20
75	112,5	0,12
100	132,0	0,10
Нативний (0 %)	58,6	0,42

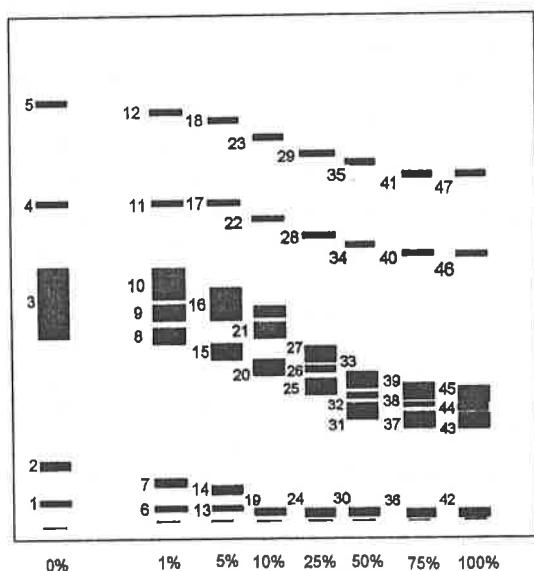


Рис. 3. Пептидна карта продуктів гідролізу сукцинільованого лектину смородини

(розмиті смуги, більш округлі без чітких поліса-харидну природу речовин у цих смугах. На відміну від продуктів гідролізу альбумінів гідроліз лектину смородини приходить до появи невеликої кількості пептидів, — усього п'яти, причому тенденцію до розділення на три смуги має виключно поліса-харидна частина. Це свідчить про те, що реакція ацилювання йде і за спиртовими гідроксильними групами в поліса-харидних залишках.

Висновки

1. У результаті проведення гель-фільтрації глюкорибіну встановлено, що фракції № 15 та № 37 мають здатність до аглютинації еритроцитів, що свідчить про наявність у них лектинів.

2. УФ-спектр речовин (фракцій № 15 та № 37) характеризується повним збіgom та наявністю двох піків поглинання при 290 та 440—480 нм.

3. Отримані дані дозволяють мати більш повну уяву про природу субстанції глюкорибіну, що виробляється на ВАТ «ФК «Здоров'я», для отримання препаратів з антиалергічними властивостями.

лот з білкової частини лектину, а другий — у видимій ділянці, скоріше за все, поглинанням поліса-харидної частини.

Таким чином, мономери лектину можна розділяти, ідентифіковувати та ацилювати.

Виділена мономерна фракція № 37 була ацильована янтарним ангідридом за стандартною методикою. У табл. 2 наведені дані про молекулярні маси мономера та його ацильних похідних.

Як видно з даних, поданих у табл. 2, молекулярна маса мономера становить 58,6 кДа. Молекулярна маса нативної речовини повинна бути 234,4 кДа. Така смуга дійсно є на хроматограмі при гель-фільтрації глюкорибіну (рис. 1), але вона відповідає невеличкому піку № 15. Речовина з цього піка так само, як і мономер (гаптомер) лектину, аглютує еритроцити. Для стандартизації нової речовини — лектину смородини було проведено пептидне картування мономера лектину та його ацильованих похідних. На рис. 3 представлена пептидна карта ацильованих похідних мономера (гаптомера) лектину смородини.

Як видно з рис. 3, всі смуги з більшим ступенем ацилювання пропорційно «важчають». Забарвлення плями № 3 змінюється до світло-коричневого. Також змінюється забарвлення похідних (плями № 8, 9, 10, 15, 16, 20, 21, 21a, 25, 26, 27, 31, 32, 33, 37, 38, 39, 43, 44, 45), що свідчить про високу концентрацію поліса-харидної частини субстанції. Характер плям (кордонів) також свідчить про поліса-

1. Кисличенко В.С., Криворучко Е.В. // Вестн. пробл. совр. медицины. — 1996. — № 3. — С. 10—19.
2. Кисличенко В.С., Маркова В.М. // Вестн. пробл. биологии и медицины. — 1999. — № 17. — С. 27—32.
3. Пат. 24032 Україна. МКВ А61К 35/78. Спосіб одержання комплексу полісахаридів протиалергічної дії та лікарський препарат «Глюкорибін», який містить вказаний комплекс / В.С. Кисличенко, В.М. Ковалюв, О.В. Криворучко та ін. (Україна). — Опубл. 31.08.98, Бюл. № 4.
4. Пат. 5869457 США. Модифіковані протеїни та їх використання для контролю вірусних інфекцій / Kirk Мейджор, Роберт Янсон та ін. / Фармац. факультет Королівського Університету міста Кроніген, Нідерланди. — Опубл. 09.02.99, НКІ 31/75, 424-195.1.
5. Чугиенко В.Н., Карамова О.Е., Кисличенко В.С. и др. // Тез. докл. Укр. конф. «Народная и нетрадиционная медицина». — Полтава, 1993. — Т.1. — С. 180.
6. Butcher L.A., Tomkins J.K. // Anal Biochem. — 1985. — Vol. 1, № 148(2). — P. 384—388.
7. Kuipers M.E., vd Berg M., Swart P.J. et al. // Biochem. Pharmacol. — 1999. — Vol. 57(8). — P. 889—898.
8. Merrill C.R., Dunau M.L., Goldman D. // Anal Biochem. — 1981. — Vol. 1, № 110(1). — P. 201—207.
9. Neurath H., Hill R.L. // New Academic Press: York, 1975. — P. 293—411.

Надійшла до редакції 16.12.2004.

B. С. Карамавров, В. С. Кисличенко, А. В. Мартынов

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАТИВНОГО И МОДИФИЦИРОВАННОГО ГЛЮКОРИБИНА

Представлены результаты исследований физико-химических и биологических свойств нативного и модифицированного глюкорибина — субстанции, получаемой из листьев смородины черной ВАТ «ФК «Здоровье» для производства препаратов противоаллергического действия. В результате проведения гель-фильтрации глюкорибина установлено, что отдельные фракции способны аглютинировать эритроциты, что свидетельствует о наличии в них лектинов. Полученные данные расширяют представление о природе субстанции глюкорибина — суммарного природного комплекса биологически активных веществ.

V.S. Karamavrov, V.S. Kislichenko, A.V. Martynov

RESEARCH OF PHYSICAL AND CHEMICAL BOTH BIOLOGICAL PROPERTIES NATIVE AND MODIFIED GLUCORIBINUM

SUMMARY

In article results of researches of physical and chemical both biological properties initial and modified glucoribinum — are submitted to a substance received from leaves of a currant black OAO «PC «Health» for manufacture of preparations of antiallergic action. As a result of carrying out of a gel — filtration glucoribinum it is established, that separate fractions are capable aglutinated erythrocytes, that testifies to presence in them lectins. The received data expand representation about the nature of a substance glucoribinum — a total natural complex of biologically active substances.



УДК 340.67:615.9.07:543.544

О.О. МАМИНА, канд. хім. наук, В.В. БОЛОТОВ, д-р хім. наук, проф.

Національний фармацевтичний університет

ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ПЕНТОКСИФІЛІНУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПОХІДНОЇ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ

Пентоксифілін (трентал) — синтетичне похідне теоброміну — 3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-ксантин або 1-(5-оксогексил)-теобромін — широко застосовується як серцево-судинний засіб, що справляє судинно-розширювальну дію, поліпшує постачання кисню до тканин організму, гальмує агрегацію тромбоцитів і зменшує в'язкість крові. Препарат використовується при лікуванні атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інсульту, трофічних виразок [7, 9, 15—17].

Застосування терапевтичних доз пентоксифіліну викликає погіршення стану хворих при гострому інфаркті, масивних кровотечах, тяжкому склерозі коронарних судин та судин мозку. Негативні побічні ефекти також можливі при

одночасному використанні препарату з антидіабетичними та антигіпертонічними ліками.

Токсичні дози пентоксифіліну, як і інших похідних пурину, посилюють процеси збудження головного мозку, виснажують нервові клітини. Гострі отруєння пентоксифіліном призводять до враження шлунково-кишкового тракту; сильної стимуляції шлункової секреції, що викликає біль та почуття печії, блювоту; зниження артеріального тиску та коронарного кровотоку; підвищення температури; запаморочення та втрати свідомості. У наступний період отруєння розвиваються тахікардія, гіпотензія та серцева аритмія. Токсичні дози препарату — більше 1,0 г, летальні дози — більше 3,0 г, смертельні концентрації речовини в крові — 6,3—11,0 мг/л [10—12, 17].

Методи хіміко-токсикологічного аналізу пентоксифіліну розроблені недостатньо, тому метою даної роботи стала розробка ефективної схеми дослідження пентоксифіліну в біологічному матеріалі із застосуванням сучасних високочутливих та селективних методів аналізу.

Згідно з даними літератури найефективнішими при дослідженні токсичних речовин є поєднання екстракційних методик для ізолювання отрут з біологічних об'єктів з хроматографічними та спектральними методами аналізу [13, 14]. Втім наявність домішок знижує об'ективність отриманих результатів дослідження, а застосування різних засобів очищення (хроматографія в тонкому шарі сорбенту, екстракція різними органічними розчинниками, електрофорез, гель-хроматографія) не дозволяє повністю вилучити білки, ліпіди, пігменти, продукти їх розпаду з біологічних екстрактів [1—3]. Тому вибір методу похідної спектрофотометрії для ідентифікації та кількісного визначення пентоксифіліну у витяжках з біологічного матеріалу зумовлений необхідністю усунення впливу фону домішок [5, 6, 8].

Експериментальна частина

Для дослідження використовували модельні суміші 10 г тканини печінки без ознак гниття з 1 мг пентоксифіліну та контрольні проби. Через добу ізолювання отрут з досліджуваних проб проводили методом безперервної екстракції хлороформом [4].

Отримані хлороформні витяжки випаровували при температурі 40—50 °С на водяному огрівнику, а залишок очищали екстракцією домішок гексаном (двічі по 10 мл) з наступним застосуванням методу тонкошарової хроматографії в оптимальних умовах [3]: скляні пластинки для високоефективної хроматографії у тонкому шарі сорбенту (ВЕТШ, силікагель КСКГ, фракції 5—20 мкм, шар завтовшки 130 ± 25 мкм); система розчинників хлороформ—етанол (9:1); довжина пробігу рухомої фази — 7 см; проявник — реактив Драгендорфа в модифікації Мунье (чутливість — 3—5 мкг речовини в плямі оранжевого кольору); Rf пентоксифіліну 0,67—0,71; домішки знаходились на лініях старту і фінішу. Як «свідок» використовували 0,01 % хлороформний розчин препарата, для чого на лінію старту наносили 20 мкг речовини у пробі.

Зону сорбенту, відповідну плямі-«свідку», зчищали і тричі елюювали 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти (по 5 мл). Елюати фільтрували в мірну колбу на 25 мл і доводили вищезазначеним розчинником до позначки. Для вимірювання оптичної густини досліджуваних розчинів у ділянці довжин хвиль 210—310 нм застосовували спектрофотометр СФ-46, кювету 10 мм, як розчин порівняння — 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти.

Другу похідну від спектрів поглинання ($d^2A/d\lambda^2$) розраховували за допомогою поліноміальної апроксимації методом найменших квадратів. При проведенні розрахунку другої похідної для довжини хвилі λ_3 за формулою

$$P'' = 2A_1 - A_2 - 2A_3 - A_4 + 2A_5$$

вимірювали значення оптичної густини розчину (A) при довжинах хвиль λ_1 , λ_2 , λ_3 , λ_4 , λ_5 з інтервалом 4 нм [5, 6, 12].

Встановлено, що спектральні характеристики пентоксифіліну та домішок апроксимуються поліномами різних ступенів (рис. 2). Поглинання фону відповідає поліному другого ступеня

$$(A_{\text{фон}} = \theta_0 + \theta_1 x),$$

а поглинання пентоксифіліну — поліному другого ступеня

$$(A_{\text{речовина}} = a_0 + a_1 x + a_2 x^2),$$

де a_0 , a_1 , a_2 — коефіцієнти полінома, який описує УФ-спектр препарату;

θ_0 , θ_1 — коефіцієнти полінома, який описує УФ-спектр фону;

x — порядковий номер довжини хвилі.

Результати та їх обговорення

Ідентифікацію пентоксифіліну проводили за наявністю максимумів (із зворотним знаком) при довжинах хвиль 234 ± 1 нм і 274 ± 1 нм, які більш чітко виявляються на другій похідній від спектра (2) порівняно з вихідним УФ-спектром (1) (рис. 1, 2).

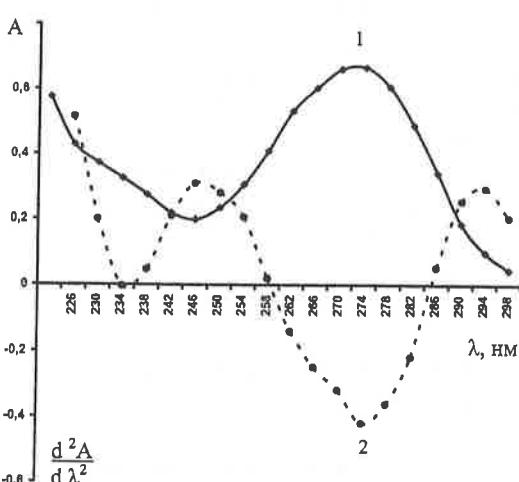


Рис. 1. УФ-спектр 0,002 % розчину пентоксифіліну:

1 — в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти, 2 — друга похідна даного спектра

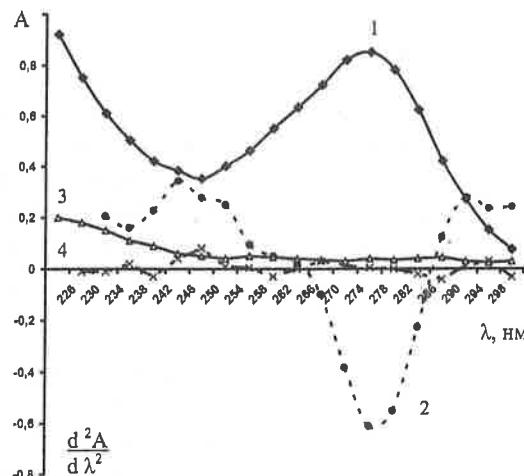


Рис. 2. УФ-спектри екстрактів з проб тканини печінки після ТШХ-очищення:

1 — проба, яка містить пентоксифілін, 2 — друга похідна даного спектра, 3 — контрольна проба, 4 — друга похідна спектра з контрольної проби

Для кількісного визначення пентоксифіліну другу похідну від спектра розраховували при довжинах хвиль 266, 270, 274, 278 та 282 ± 1 нм (рис. 2.). Одночасно була визначена друга похідна при таких же довжинах хвиль УФ-спектра стандартного 0,002 % розчину пентоксифіліну в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти (рис. 1.). Розрахунок кількості досліджуваного препарату після ізолювання з тканини печінки проводили за формулою

$$C_x = \frac{P''_x \cdot C_{cm}}{P''_{cm}}, \quad (1)$$

де C_x — концентрація пентоксифіліну у витяжках з тканини печінки (мкг/мл);

C_{cm} — концентрація стандартного розчину пентоксифіліну (20 мкг/мл);

P''_x — друга похідна від спектра досліджуваного препарату у витяжках з тканини печінки;

P''_{cm} — друга похідна від спектра стандартного розчину препарату.

Результати кількісного визначення пентоксифіліну в тканині печінки з використанням похідної спектрофотометрії наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Результати кількісного визначення пентоксифіліну в екстрактах з тканини печінки методом похідної спектрофотометрії

Довжина хвилі, λ , нм	Оптична густина стандартного розвину, A_{cr}	Оптична густина досліджуваних розчинів				
		A_1	A_2	A_3	A_4	A_5
266	0,603	0,723	0,728	0,730	0,684	0,690
270	0,662	0,821	0,830	0,833	0,782	0,788
274	0,667	0,851	0,859	0,864	0,793	0,802
278	0,606	0,782	0,791	0,794	0,743	0,749
282	0,488	0,624	0,629	0,631	0,585	0,591
Друга похідна спектра, P''_x	$P''_{cr} = -0,420$	$P''_1 = -0,611$	$P''_2 = -0,625$	$P''_3 = -0,633$	$P''_4 = -0,572$	$P''_5 = -0,579$
Концентрація пентоксифіліну в досліджуваних розчинах, C_x , %		$C_1 = 72,75\%$	$C_2 = 74,40\%$	$C_3 = 75,36\%$	$C_4 = 68,10\%$	$C_5 = 68,93\%$
Метрологічні характеристики		$\bar{X} = 71,91\%$	$S^2 = 10,55$	$S = 3,25$	$S\bar{x} = 1,45$	$\Delta X = 4,03$; $\epsilon = \pm 5,61\%$

Для порівняльної оцінки двох спектральних методів при їх застосуванні в хіміко-токсикологічному аналізі пентоксифіліну методом УФ-спектрофотометрії проводили визначення вмісту препарату в отриманих хлороформних екстрактах після очищення за наведеною вище методикою. Оптичну густину розчинів в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти вимірювали при довжині хвилі 274 ± 1 нм. Для одержання об'єктивних даних від значень оптичної густини досліджуваних проб віднімали величину оптичної густини контрольної проби (середнє значення з п'яти вимірювань дорівнює 0,04). Кількісне визначення пентоксифіліну після ізолювання з тканини печінки проводили за формулою

$$C_x = \frac{(A_x - A_{k.o.}) \cdot C_{cm} \cdot 25 \cdot 100}{A_{cm} \cdot a}, \quad (2)$$

де C_x — кількість пентоксифіліну, яка знайдена в 10 г тканини печінки;

A_x — оптична густина досліджуваної проби;

$A_{k.o.}$ — оптична густина контрольної проби;

C_{cm} — концентрація стандартного розчину пентоксифіліну (20 мкг/мл);

A_{cm} — оптична густина стандартного розчину препарату;

a — кількість препарату (1000,0 мкг), яка внесена в 10 г об'єкта.

Результати кількісного визначення пентоксифіліну в тканині печінки із застосуванням УФ-спектрофотометрії наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Результати кількісного визначення пентоксифіліну в екстрактах з тканини печінки методом УФ-спектрофотометрії (середнє з п'яти вимірювань)

Внесено препарату, мкг	Оптична густина досліджуваних розчинів, визначена при 274 нм	Визначено препарату		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
1000,0	0,811	607,9	60,79	$\bar{X} = 59,50\%$
1000,0	0,819	613,9	61,39	$S^2 = 6,68$; $S = 2,58$
1000,0	0,824	617,7	61,77	$S\bar{x} = 1,15$
1000,0	0,753	564,5	56,45	$\Delta X = 3,20$
1000,0	0,762	571,2	57,12	$\epsilon = + 5,38\%$

Таким чином, розроблена схема хіміко-токсикологічного аналізу пентоксифіліну базується на екстракції речовини хлороформом з тканини печінки з подальшим очищеннем від домішок екстракцією гексаном і методом тонкошарової хроматографії, а також включає ідентифікацію та кількісне визначення спектральними методами.

При порівнянні дисперсій за F-критерієм для похідної спектрофотометрії та УФ-спектрофотометрії встановлено, що обидві методики не мають значних розходжень і практично є рівноцінними. Але в умовах відсутності контрольних проб та впливу фону домішок метод похідної спектрофотометрії дає можливість отримати більш надійні та об'єктивні результати.

Застосування похідної спектрофотометрії у розробленій схемі аналізу пентоксифіліну в тканині печінки дозволяє визначити $71,91 \pm 5,61\%$ препарату.

Висновки

1. Розроблено схему хіміко-токсикологічного аналізу пентоксифіліну, яка дозволяє виділити та визначити $71,91 \pm 5,61\%$ препарату.

2. Встановлено, що застосування методу похідної спектрофотометрії усуває вплив фону домішок при визначенні пентоксифіліну в екстрактах з тканини печінки.

3. Встановлено, що проведення розрахунків з використанням другої похідної від спектра поглинання дає більш надійні та об'єктивні результати порівняно з методом УФ-спектрофотометрії.

1. Болотов В.В., Бондар В.С., Маміна О.О. та ін. // Фармац. журн. — 1993. — № 3. — С. 57—59.
2. Болотов В.В., Бондар В.С., Маміна О.О. та ін. // Вісн. фармації. — 1995. — № 3—4. — С. 62—65.
3. Болотов В.В., Бондар В.С., Маміна О.О. // Там же. — 1996. — № 1—2. — С. 120—122.
4. Болотов В.В., Полуян С.М. // Там же. — 2003. — № 1. — С. 21—25.
5. Вергейчик Т.Х., Шабалин С.В. // Суд.-мед. експертіза. — 1993. — № 1. — С. 32—33.
6. Державна фармакотея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
7. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология. — М.: Бином, 1998. — Т. 1. — 683 с.
8. Кахрановский Ф.Н., Меленевский С.В. // Суд.-мед. экспертиза. — 1992. — № 1. — С. 19—22.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — М.: ООО «Изд. «Новая волна». — 2000. — Т. 1. — 540 с.
10. Dalpe-Scott M., Degouffe M., Garbutt D. et al. // Can. Soc. For. Sci. J. — 1995. — № 28. — Р. 113—121.
11. Dolgin J., Abrams B., Tucker J. // Vet. Hum. Tox. — 1994. — № 36. — Р. 369.
12. Medenics M., Ivanovic D., Malenovic A. // J. Serb. Chem. Soc. — 2000. — № 56. — Р. 339—344.
13. Mancinelli A., Pace S., Marzo A. et al. // J. Chrom. — 1992. — № 575. — Р. 101—107.
14. Marko V., Bauerova K. // Biomed. Chrom. — 1991. — № 5. — Р. 256—261.
15. Paap C.M., Simpson K.S., Horton M.W. et al. // Ann. Pharm. — 1996. — № 30. — Р. 724—729.
16. Rames A., Poirier J.M., LeCoz F. et al. // Clin. Pharm. Ther. — 1990. — № 47. — Р. 354—359.
17. Randall C., Baselt Ph.D. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. — Chemical Toxicology Institute: Foster City, California, 2000. — 918 p.

Надійшла до редакції 08.02.2005.

E.A.Маміна, В.В.Болотов

ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОИЗВОДНОЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

Разработана схема химико-токсикологического анализа пентоксифиллина, позволяющая выделить и определить $71,91 \pm 5,61\%$ препарата.

Использование метода производной спектрофотометрии устраниет влияние фона примесей при определении пентоксифиллина в экстрактах из ткани печени.

Выполнение расчетов с применением второй производной дает более надежные и объективные результаты по сравнению с методом УФ-спектрофотометрии.

O.O.Mamina, V.V.Bolotov

CHEMICAL-TOXICOLOGICAL ANALYSIS OF PENTOXIFYLLINE WITH USE OF DERIVATIVE SPECTROPHOTOMETRY

SUMMARY

The scheme of chemical-toxicological analysis of pentoxifylline, which permit to evolve and determine $71,91 \pm 5,61\%$ of preparation is elaborated.

The use of the method derivative spectrophotometry remove influence of background of admixtures for pentoxifylline determination in extracts from liver tissue.

The execution of calculations with use of derivative spectrophotometry give more reliable and objective results with comparison of method UV-spectrophotometry.



В.П.КОВТУН, здобувач, П.Ю.ШКРОБОТЬКО, М.С.ФУРСА, д-р фармац. наук

*Ярославська державна медична академія,
Запорізький державний медичний університет*

ГАЗОХРОМАТОГРАФІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛЕГКОПЛАВКОЇ ФРАКЦІЇ ЖИРУ З СУМІШІ ВІДХОДІВ ПЕРЕРОБКИ СВІЙСЬКОЇ ПТИЦІ

Ліпіди тваринного походження знаходять різноманітне застосування, про що переконливо свідчать масло коров'яче, сало свиняче, яловичий, трісковий та інші жири. У складі багатьох біологічно активних добавок до їжі широко використовують риб'ячий жир. Останнім часом заслуговує на увагу як складова частина ряду кремів та мазей курячий жир та його легкоплавка фракція. Так, остання входить до жирової основи крему для підвищення пом'якшувальних і гідротантніх ефектів, усунення сухості та лущення, поліпшення еластичності будь-якого типу шкіри. Важлива особливість кремів — їх засвоюваність, яка для жиру курей становить 98—99 %. Виходячи з цього, нами разроблено технологію окремих кремів та мазей з використанням останнього [1, 2, 3].

У хімічному і технологічному аспектах жири інших видів птиці вивчені недостатньо.

Властивості жирів визначаються якісним складом жирних кислот, їх кількісним співвідношенням, процентним вмістом вільних, не зв'язаних із гліцирином жирних кислот, співвідношенням різних тригліцеридів тощо [4].

За допомогою газової хроматографії ми провели порівняльну характеристику вмісту основних жирних кислот легкоплавкої фракції жиру з відходів переробки гусей, індичок, качок, курей, перепелів та цесарок. У результаті дослідження (див. табл.) виявлено, що вміст основних жирних кислот легкоплавкої фракції досліджуваних жирів майже не відрізняється. Серед жирних кислот переважала ненасичена олеїнова кислота (в межах 54,94—56,48 %). Менше містилося насычених пальмітінової (31,62—34,00 %) та стеаринової (9,67—11,22 %) кислот.

Аналіз вмісту окремих кислот показав, що найбільше пальмітінової кислоти накопичувалося в жирі з відходів курей, найменше — в жирі індичок; стеаринової кислоти — відповідно в жирі індичок та качок, олеїнової кислоти — в жирі індичок та гусей (табл.).

Висновок

Встановлено, що в косметиці та медицині наявні з жиром курей можливе використання жиру гусей, індичок, качок, перепелів та цесарок.

1. Ковалев В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / За ред. В.М.Ковальова. — Х.: «Пропор», вид-во НФаУ, 2000. — 704 с.
2. Ковтун В.П., Шкроботько П.Ю., Фурса М.С. // Фармац. журн. — 2004. — № 3. — С. 99—101.
3. Ковтун В.Ф., Шкроботько П.Ю., Фурса Н.С. // Современные вопросы фармакогнозии: Межвуз. сб. науч. тр., посв. 20-летию кафедры фармакогнозии ЯГМА / Под ред. Н.С.Фурсы. — Ярославль: Типография ЯГТУ, 2004. — С. 152—158.

4. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия. — 4-е, перераб. и доп. изд. — М.: Медицина, 2002. — 655 с.

Надійшла до редакції 28.10.2004.

В.Ф.Ковтун, П.Ю.Шкроботько, Н.С.Фурса

ГАЗОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕГКОПЛАВКОЙ ФРАКЦИИ ЖИРА ИЗ СМЕСИ ОТХОДОВ ПЕРЕРАБОТКИ ДОМАШНЕЙ ПТИЦЫ

Изложены результаты ГХ-исследований легкоплавкой фракции жира из отходов переработки гусей, индюшек, уток, кур, перепелов и цесарок.

V.P.Kovtun, P.J.Shkrobotko, M.S.Fursa

THE GASOCHROMATOGRAPHIC RESEARCH OF A FUSIBLE FRACTION OF ADEPS FROM SEPARATE WASTE OF PROCESSING OF POULTRY

SUMMARY

The outcomes the gasochromatographic of researches of a fusible fraction of adeps from waste of processing of poultry are set up.

УДК 615.454.1.014.22

Р.М.ФЕДІН, канд. фармац. наук, К.А.МОРОЗ, асистент

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ПАРОДОНТАЛЬНОЇ ПАСТИ «МИРАФЕН ДЕНТА»

Ключові слова: мірамістин, захворювання пародонта, паста, склад, технологія, реологічні властивості, біофармацевтичні дослідження

Особливості патогенезу захворювань пародонта визначають спеціальні вимоги до лікарських препаратів, які застосовують у їх терапії. Основною вимогою до лікарських засобів є багатоспрямованість їх дії: антимікробна, протизапальна, імуномоделювальна, антиокиснювальна. Okрім того, лікарські засоби повинні забезпечувати стабільну концентрацію лікарських речовин у вогнищі запалення, не мати побічної дії, бути стабільними при зберіганні. Найраціональнішим лікарським засобом локальної дії, який може реалізувати поліфакторний і пролонгований вплив на уражені тканини пародонта, є пародонтальна паста [5, 8].

Метою нашого дослідження було наукове обґрунтування складу і технології комбінованої пародонтальної пасті з мірамістином під назвою «Мірафен Дента», призначеної для лікування запальних і запально-дистрофічних захворювань пародонта.

Підставою для вибору мірамістину — вітчизняного препарату з групи катіонних поверхнево-активних речовин, стали такі його властивості: виражена бактерицидна дія щодо грампозитивних і грамнегативних, аеробних і анаеробних бактерій у вигляді як монокультур, так і мікробних асоціацій, включаючи штами з полірезистентністю до антибіотиків; протигрибкова та противірусна дія.

Крім того, мірамістин має імуномоделювальні властивості, активізує процеси регенерації ушкоджених тканин, є малотоксичним, не викликає місцевого подразнення та алергії [7], що становить цінність його застосування у стоматологічній практиці при лікуванні періодонтитів та пародонтитів [2, 3, 6, 9, 10].

Крім мірамістину, до складу пасті входить натрію диклофенак, що забезпечує протизапальну, аналгезуючу та жарознижувальну дії на слизову оболон-

ку ясен, маючи при цьому токсичність нижчу, ніж у глюкокортикоїдів [4, 11].

Присутність кислоти аскорбінової у складі пасті сприяє регулюванню окисно-відновних процесів, вуглеводного обміну, згортанню крові, регенерації тканин, синтезу колагену та проколагену, нормалізації проникності капілярів.

Олійний розчин токоферолу ацетату 30 % захищає тканини пародонта від окиснювальних змін, бере участь у біосинтезі білків, тканинному диханні та інших процесах клітинного метаболізму [8, 11].

Для поліпшення проникності лікарських речовин крізь біологічні мембрани клітин ясен до складу пасті введено димексид, який також проявляє протизапальну, антисептичну та фібринолітичну дію.

Олія м'яти перцевої необхідна для корегування органолептичних властивостей пасті.

Для вибору оптимальної основи пасті були приготовлені дослідні зразки паст зі сталим вмістом мірамістину, натрію диклофенаку, кислоти аскорбінової, 30 % олійного розчину токоферолу ацетату, димексиду, олії м'яти перцевої та різним співвідношенням допоміжних речовин — аеросилу А-175, оксиду цинку, поліетиленоксиду-400, гліцерину.

Попередні дослідження стабільності паст у процесі їх зберігання протягом 12 місяців при температурі 20 °C, органолептичний та хімічний контроль, значення pH дали можливість вибрати для подальшого вивчення дві кращі основи — № 1 і № 2. На цих основах готувалися пасті, для яких визначали структурно-механічні показники за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2.1».

За результатами експериментальних вимірювань були обчислені величини напруги деформації та ефективної в'язкості і побудовані графіки залежності швидкості деформації D_r (s^{-1}) від напруги деформації τ_r (рис. 1) і ефективної в'язкості η_{eff} від швидкості деформації D_r (s^{-1}) (рис. 2).

Реологічні вимірювання показали, що досліджувані пасті відносяться до слабо структурованих систем. На це вказує характер реологічних кривих, а саме наявність слабо вираженої гістерезисної петлі для обох паст при деформації у напрямі зростання та спадання швидкості деформації (рис. 1).

Паста на основі № 2 характеризується достатньо високою реологічною стабільністю. Про це свідчить той факт, що на прямій та зворотній кривих реограми плину цієї системи (рис. 2) існує широкий інтервал, в якому ефективна в'язкість практично не залежить від швидкості деформації.

Інтервал швидкостей деформації для зворотної реологічної кривої охоплює ділянку від 536 до 7 s^{-1} . У цьому інтервалі залежність швидкості деформації від напруги зсуву (рис. 1) є практично лінійною, що вказує на квазіньютонівський характер плину паст. Збіг початку і кінця прямої та зворотної кривих гістерезисної петлі свідчить про наявність у пастах тимчасових коагуляційних зв'язків,

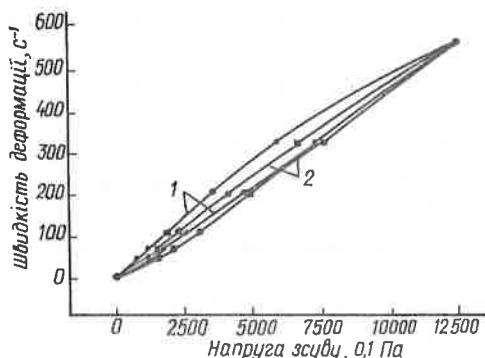


Рис. 1. Залежність швидкості деформації від напруги зсуву:

1 — паста на основі № 1, 2 — паста на основі № 2

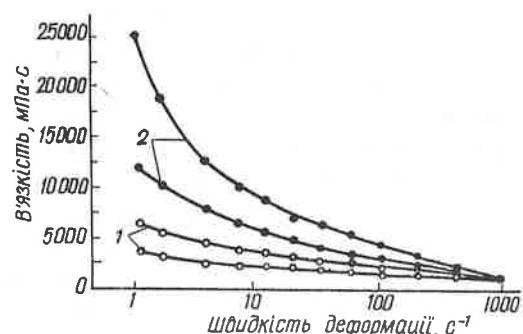


Рис. 2. Залежність ефективної в'язкості від швидкості деформації:

1 — паста на основі № 1, 2 — паста на основі № 2

які після руйнування системи мають здатність швидко відновлюватися (тиксотропний ефект). Присутність аеросилу А-175 у пасті, виготовленій на основі № 2, приводить до стабілізації її структури та поліпшення консистентних властивостей.

Дані реологічних досліджень паст, виготовлених на основах № 1 і № 2, свідчать про те, що вони є зв'язано дисперсними системами з коагуляційним типом структури. Для них характерні пружно-в'язкопластичні та тиксотропні властивості. Реограми їх плинності вкладаються в межі реологічного оптимуму.

Порівняльні біофармацевтичні дослідження паст проводилися методом дифузії крізь напівпроникну мембрани [12]. Концентрацію мірамістину в акцепторній рідині (воді очищеної) визначали спектрофотометричним методом за допомогою спектрофотометра СФ-56. Оптичну густину досліджуваних проб діалізату вимірювали при довжині хвилі 262 нм у кюветі з шаром рідини завтовшки 1,0 см відносно діалізної рідини, отриманої з такої ж пасті, але без мірамістину. Як стандартний розчин порівняння використовували 0,01 % водний розчин мірамістину.

Концентрацію мірамістину у відсотках ($C_{\%}$) обчислювали за формулою

$$C_{\%} = \frac{D_x}{D_{cm}} ,$$

де D_x — оптична густина досліджуваної акцепторної рідини;

D_{cm} — оптична густина 0,01 % стандартного водного розчину мірамістину.

Результати біофармацевтичного дослідження (табл. 1) свідчать про те, що швидкість вивільнення мірамістину залежить від складу та природи компонентів основи пасті.

Зокрема через 9 год після початку діалізу з паст на основах № 1 і № 2 вивільнилося відповідно 74,68 та 85,72 % мірамістину. Терапевтична концентрація досягається за 30 хв, через 2,5 год вивільняється 50 % мірамістину, а вивільнення решти препарату протягом від 3 до 9 год відбувається рівномірно, що вказує на пролонгований ефект і стабільну динаміку вивільнення мірамістину з паст на основах № 1 і № 2 у дослідах *in vitro* антимікробну дію.

Таким чином, у результаті проведених фізико-хімічних, технологічних та біофармацевтичних досліджень намі запропоновано пасту на основі № 2 такого складу:

Мірамістину 0,8—1,2	60	21,57	23,32
Натрію диклофенаку 0,8—1,2	90	35,26	38,43
Кислоти аскорбінової 0,3—0,7	120	41,32	45,81
Олійного розчину токоферолу ацетату 30 % 1,6—2,4	180	50,64	54,76
Димексиду 1,6—2,4	240	56,42	61,30
Гліцерину 28,0—32,0	300	62,11	68,54
Олії м'яти перцевої 0,08—0,12	360	65,72	72,38
Оксиду цинку 38,0—42,0	420	68,25	75,50
Аеросилу (А-175) 4,0—6,0	480	72,91	81,45
Поліетиленоксиду-400 до 100,0	540	74,67	85,72

Технологія пасті згідно із загальноприйнятими правилами виготовлення з урахуванням природи і фізико-хімічних властивостей лікарських та допоміжних речовин така: розраховані кількості аскорбінової кислоти, мірамістину, 30 % олійного розчину токоферолу ацетату розтирають у ступці з поліетиленоксидом-400 і гліцерином. До суміші вливають розчинений в димексиді натрію диклофенак і при постійному перемішуванні

Час, хв	Вивільнення діючої речовини (%) з пасті	
	на основі № 1	на основі № 2
15	4,36	5,61
30	14,12	16,26
60	21,57	23,32
90	35,26	38,43
120	41,32	45,81
180	50,64	54,76
240	56,42	61,30
300	62,11	68,54
360	65,72	72,38
420	68,25	75,50
480	72,91	81,45
540	74,67	85,72

частинами додають оксид цинку, аеросил та олію м'яти перцевої. Пасту розтирають протягом 30 хв до утворення однорідної маси білого кольору.

Стабільність пасти в процесі зберігання у склянках з темного скла при кімнатній температурі оцінювали за такими показниками: агрегатна стійкість, зовнішній вигляд, pH, тотожність, кількісний вміст діючих речових, мікробіологічна чистота та наявність сторонніх домішок.

Спостереження за пастою «Мірафен Дента» дало можливість встановити термін її придатності, який становить 24 місяці.

Висновки

1. Обґрунтована необхідність створення комбінованого лікарського засобу з мірамістином для лікування запальних і запально-дистрофічних захворювань пародонта.

2. Проведено реологічні та біофармацевтичні дослідження, на підставі яких запропоновано раціональний склад і технологію пасти «Мірафен Дента» з терміном придатності 2 роки.

1. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1982. — 23 с.
2. Борисенко А.В., Симоненко Р.В. // Новини стоматології. — 1996. — № 2–3(7–8). — С. 73–76.
3. Гарагуля А.Д., Симоненко Р.В. // Соврем. стоматология. — 2002. — № 4. — С. 14–16.
4. Доценко Е.В., Дмитриева Л.А., Чекмарева М.С. и др. // Стоматология. — 1990. — № 5. — С. 24–26.
5. Иванов В.С. Заболевания пародонта. — М.: Мед. информ. агентство, 1998. — 296 с.
6. Иванова Ж.В. // Современ. стоматология. — 2002. — № 2. — С. 45–47.
7. Инструкция по применению лекарственного препарата мирамистин. Регистрационный номер: Р № 001926 /01 — 2002 от 29.11. 2002 г.
8. Курякина Н.В., Кутепова Т.Ф. Заболевания пародонта. — М.: Мед. книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. — 250 с.
9. Свистов В.В. // Воен.-мед. журн. — 1998. — № 5. — С. 57–59.
10. Сідельникова Л.Ф., Лукашевич М.Б. // Вісн. стоматології. — № 4. — 2000. — С. 62–63.
11. Цепов Л.М., Николаев А.И. Диагностика и лечение заболеваний пародонта. — М.: МЕД Пресс-Информ., 2002. — 192 с.
12. Krowczynski L.S. // Farm. Pol. — 1984. — № 1. — Р. 21–26.

Надійшла до редакції 29.11.2004.

R.M. Федин, Е.А. Мороз

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПАРОДОНТАЛЬНОЙ ПАСТЫ «МИРАФЕН ДЕНТА»

На основе проведенных реологических, биофармацевтических и физико-химических исследований обоснован оптимальный состав и технология пародонтальной пасты «Мірафен Дента» с мірамістином на гидрофильной основе.

R.M. Fedin, K.A. Moroz

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF PERIODONTAL PAST «MYRAFEN DENTA»

SUMMARY

On the bases of reological, biopharmaceutical and physical-chemical investigations the optimal composition and technology of periodontal past «Myrafen Denta» with myramistinum on hydrophilic base has been worked out.

Н.І.ФРИЧ, Л.М.ВІВЧАРУК, Р.М.МІЗЮК,
Л.М.КУРОВЕЦЬ, канд. мед. наук, доц., Р.В.КУЦІК, канд. мед. наук, доц.

Івано-Франківська державна медична академія

ВИВЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ РОСЛИН РОДИНИ ВЕРЕСОВІ (ERICACEAE JUSS.)

Рослини родини Вересові віддавна широко використовувалися в народній медицині слов'ян, жителів північних країн Європи та Сибіру для лікування різноманітних захворювань. Завдяки антисептичним, кровоспинним, в'яжучим та протизапальним властивостям їх рекомендували при захворюваннях нирок і сечовивідних шляхів, хронічних проносах, для лікування ран і венеричних захворювань. Починаючи з 20-х років ХХ ст. завдяки старанням відомого французького фітотерапевта Леклерка, ними зацікавилася і наукова медицина. На сьогодні в медицині, безумовно, найпопулярнішими є лікувальні засоби з мучницею звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.) [2].

Проведені фітохімічні та фармакогностичні дослідження рослин родини Вересові свідчать, що вони є багатим джерелом цінних для медицини сполук з різносторонніми фармакологічними властивостями — передусім фенольних глікозидів (таких як арбутин і метиларбутин), дубильних речовин (гало- і елаготаніни), тритерпенів (урсолова кислота, уваол), флавоноїдів. Експериментально підтверджено, що екстракти листя чорниці проявляють гіпоглікемічну і гіполіпідемічну активність [7]. Екстракт вересу звичайного і урсолової кислоти є сильними інгібіторами ліпоксигеназ і циклооксигенази [11, 12]. Арбутин гальмує розвиток реакцій гіперчутливості сповільненого типу, а також потенціює протизапальну дію кортикостероїдів і нестероїдних протизапальних засобів [9, 10]. Антоціанідини плодів чорниці і журавлини та їх глікозиди проявляють виражені антиексудативні, антиоксидантні й антимутагенні властивості, пригнічують метаболічну активацію проканцерогенів [6, 8]. Встановлено противірусну активність водних екстрактів плодів брусници і чорниці, листя та квітів багна звичайного *in vitro* та *in vivo* [4, 5].

Загальновизнаними є антибактеріальні властивості мучниці звичайної, які зумовлені арбутином і особливо продуктом його гідролізу — гідрохіоном [2]. Проте відомості про спектр протимікробної активності мучниці є неповними. Слід також ураховувати, що переважна більшість досліджень такого характеру була виконана ще у 60—70-х роках ХХ ст. З цього часу серйозно змінився якісний характер умовно-патогенної мікрофлори. Глобальне поширення штамів, резистентних до сучасних антибіотиків та антисептиків, яке спостерігається в останні роки, порушує закономірне питання про ефективність препаратів мучниці при спричинюваних вищезазначеними штамами інфекціях. Крім того, в літературі відсутня інформація відносно можливості їх застосування при кандидозних ураженнях.

Виходячи з вищевикладеного, метою проведеного дослідження стало вивчення протимікробної активності мучниці звичайної відносно сучасних поліантибіотикорезистентних штамів умовно-патогенних бактерій та дріжджеподібних грибів роду *Candida*, етіологічна роль яких у виникненні захворювань людини неухильно зростає. Проаналізовано також протимікробні властивості інших рослин родини Вересові, що зростають на території Прикарпаття.

Матеріали та методи дослідження

Для дослідження використано офіциальний листя мучниці (*Folia Uva-ursi*) (ЗАТ «Ліктрави», Житомир, Україна) та сировину чотирьох лікарських рослин

© Колектив авторів, 2005

родини Вересові, зібраних на території Івано-Франківської області: траву вересу звичайного (*Calluna vulgaris* (L.) Hull.), листя чорниці (*Vaccinium myrtillus* L.), листя брусниці (*Vaccinium vitis-idaea* L.) і листя рододендрону східнокарпатського (*Rhododendron kotschyi* Simonk.).

Методи екстрагування сировини. Із висушеного і подрібненої рослинної сировини виготовляли екстракти на 90 % водному етанолі (співвідношення сировина—екстрагент 1:10). Екстрагування виконували при кімнатній температурі згідно з вимогами Державної фармакопеї.

Ацетонові екстракти рослин (із 20,0 г сировини) отримували методом вичерпної екстракції в апараті Соксклета, концентрували шляхом випарювання на водяному огрівнику до 1/10 об'єму і висушували при кімнатній температурі.

Методи вивчення протимікробної активності екстрактів. Скринінгове дослідження протимікробної активності виконано методом дифузії в агар. У поживному агарі в чашках Петрі робили ямки діаметром 4 мм. Після засівання поверхні агару тест-культурами мікроорганізмів і підсушування чашок в термостаті в ямки вносили по 20 мкл рідких екстрактів. При дослідженні сухих екстрактів використовували їх розчини концентрації 5 мг/мл в 70 % етанолі. Після інкубації у термостаті протягом доби за допомогою лупи з окуляр-мікрометром оцінювали діаметри зон затримки росту мікроорганізмів навколо ямок.

Бактерицидні концентрації екстрактів вивчали методом серійних розведень в агарі. Виготовляли ряди двохкратних серійних розведень водно-етанольних екстрактів в агарі, починаючи із співвідношення 1:8 (як показали попередні дослідження, в такому розведенні вже не проявляється протимікробна дія використаних розчинників). Для дослідження активності висущених екстрактів готовили їх робочі розчини концентрації 20 мг/мл, а далі — ряд двохкратних серійних розведень. По 1 мл розчинів відповідного розведення змішували з 9 мл розтопленого поживного агару і заливали в чашки Петрі, отримуючи таким чином культуральні середовища із концентраціями екстракту від 2 мг/мл.

За допомогою штампа-реплікатора на кожну чашку висівали по 25 штамів досліджуваних мікроорганізмів [1]. Для посіву використовували стандартизовані за оптичною густиною ($1 \cdot 10^7$ КУО/мл) суспензії добових тест-культур. Ріст мікроорганізмів оцінювали двічі — після інкубації чашок в термостаті при 37 °C протягом 1-ї (для визначення мінімальної бактеріостатичної концентрації — МБсК) і 2-х діб (для визначення мінімальної бактерицидної концентрації — МБцК). Ураховували макроскопічні ознаки росту культур, а також наявність мікроколоній при дослідженні під лупою. Для порівняння активності екстрактів вираховували величини МБцК₅₀ і МБцК₉₀ — мінімальні концентрації, які викликають повне пригнічення росту 50 і 90 % тест-штамів відповідно.

Як тест-культури використано колекційні штами *S. aureus* ATCC 6538-P, *Ps. aeruginosa* «Тераков» (ДІСК ім. Л.О. Тарасевича, Москва), а також клінічні ізоляти стафілококів (49 штамів), ентерококів (3 шт.), ентеробактерій (19 шт.), псевдомонад (7 шт.) та дріжджеподібних грибів роду *Candida* (5 шт.), виділені від пацієнтів з гнійно-септичними та урогенітальними інфекціями в 2001—2003 рр. Ідентифікацію виділених штамів мікроорганізмів здійснювали за комплексом морфологічних, культуральних властивостей та з використанням біохімічних мікро-тестів «STAPHYtest», «STAPHYtest 16», «STREPTOTest», «ENTEROTest 1», «ENTEROTest 2», «NEFERMENTtest» (Lachema, Чехія). Чутливість штамів до антибіотиків визначали дискодифузійним методом і методом серійних розведень в агарі.

Результати та їх обговорення

Скринінгове дослідження протистафілококової активності 90 % етанольних екстрактів рослин виконано з використанням колекційного метициліночутли-

вого штаму *S. aureus* ATCC 6538-P та клінічних ізолятів метицилінорезистентних *S. aureus* (3 штами, MIC оксациліну 64—128 мкг/мл), *S. haemolyticus* (3 штами, MIC оксациліну 128—>256 мкг/мл), *S. epidermidis* (2 штами, MIC оксациліну 64—128 мкг/мл), а також метициліночутливих *S. epidermidis* (2 штами, MIC оксациліну < 0,25—0,5 мкг/мл) і *S. hominis* (1 штам, MIC оксациліну < 0,25 мкг/мл). Наведені в табл. 1 результати свідчать, що найвищий рівень протистафілококової активності має екстракт листя мучници. Достовірне пригнічення росту майже всіх тест-штамів спостерігалося також під впливом екстракту листя рододендрону східнокарпатського, хоч діаметри відповідних зон були значно меншими. Чутливість стафілококів до зазначених екстрактів практично не залежить від рівня їх метицилінорезистентності.

Відносно грамнегативних бактерій 90 % етанольні екстракти досліджених лікарських рослин значно менш активні (табл. 2). У екстрактів вересу звичайного і чорниці помітної активності відносно ентеробактерій і псевдомонад не виявлено взагалі. Слабкою активністю щодо цього характеризуються екстракти брусниці і рододендрону. Порівняно найбільші зони пригнічення росту грамнегативних бактерій зумовлювали екстракт листя мучници. Однак у цьому випадку мали місце досить значні коливання індивідуальної чутливості тестованих штамів. Чутливість поліантібиотикорезистентних ізолятів грамнегативних бактерій до екстракту мучници здебільшого менша порівняно з антибіотикочутливими штамами. Виняток становили лише бактерії роду *Klebsiella*, істотне пригнічення росту яких спостерігалося незалежно від профілю антибіотикорезистентності окремих штамів.

Результати скринінгового тестування показали, що протимікробні властивості ацетонових екстрактів рослин родини Вересові в цілому слабіші, ніж екстракти на 90 % етанолі. Особливо помітним є зниження активності ацетонового екстракту листя мучници відносно стафілококів. На ріст грамнегативних бактерій ацетонові екстракти вересу, брусниці і чорниці практично не впливають.

Для визначення діючих протимікробних концентрацій ураховували масу сухого залишку, одержаного після випаровування 1,000 мл екстрактів при кім-

Таблиця 1

Результати вивчення протистафілококової активності екстрактів рослин родини Вересові

Екстракти	Діаметр зон затримки росту, мм					
	<i>S. aureus</i>		коагулазо-негативні стафілококи			
	ATCC 6538-PMS	MR	<i>S. haemolyticus</i> MR	<i>S. epidermidis</i>		<i>S. hominis</i> MS
Етанол 90 % (контроль)	4,33±0,30	4,23±0,05	4,32±0,07	4,83±0,42	4,56±0,19	4,50±0,41
90 % етанольні екстракти						
Верес	4,67±0,27	4,25±0,14	4,67±0,36	4,29±0,11	4,75±0,40	6,33±0,44*
Брусниця	6,67±0,27*	4,74±0,22	4,95±0,22	5,43±0,38	5,05±0,42	5,83±0,93*
Мучниця	9,26±0,81*	10,28±0,44*	8,14±0,38*	6,33±0,44*	6,44±0,31*	9,90±0,54*
Рододендрон	6,85±0,37*	6,16±0,19*	5,66±0,20*	6,68±0,40*	6,20±0,52*	5,20±0,39
Чорница	4,69±0,28	5,78±0,29*	4,53±0,13	5,31±0,22	5,54±0,36*	5,25±0,13
Ацетонові екстракти						
Верес	6,94±0,31*	4,50±0,29	4,75±0,20	4,67±0,17	4,05±0,03	4,05±0,03
Брусниця	5,44±0,12*	5,13±0,14*	5,17±0,17*	5,00±0,29	5,55±0,05*	5,00±0,29
Мучниця	7,38±0,28*	6,25±0,60*	7,50±0,46*	8,50±0,46*	6,5±0,29*	7,50±0,88*
Чорница	5,38±0,13*	4,5±0,29	6,33±0,44*	5,33±0,17	4,05±0,03	5,00±0,09

*р < 0,01 відносно контролю.

Примітка. MR — метицилінорезистентні штами, MS — метициліночутливі штами.

Таблиця 2

Результати скринінгового дослідження активності екстрактів рослин родини Вересові відносно грамнегативних бактерій

Екстракти	Діаметр зон затримки росту, мм					
	<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Citrobacter diversus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
Етанол 90 % (контроль)	4,06±0,06	4,25±0,17	4,30±0,21	4,68±0,23	4,32±0,11	5,21±0,79
90 % етанольні екстракти						
Верес	4,21±0,17	4,38±0,24	4,05±0,03	4,05±0,03	4,50±0,25	4,50±0,25
Брусниця	5,22±0,24*	5,17±0,21	4,45±0,14	5,09±0,23	5,13±0,30*	4,38±0,28
Мучниця	5,97±0,34*	6,75±0,31*	5,94±0,43*	7,07±0,64*	6,79±0,33*	4,50±0,25
Рододендрон	5,54±0,13*	4,75±0,25	4,25±0,20	4,33±0,17	4,91±0,17	4,75±0,20
Чорниця	4,25±0,17	4,05±0,03	4,25±0,19	4,05±0,03	4,05±0,03	4,75±0,20
Ацетонові екстракти						
Верес	4,13±0,14	4,25±0,20	4,05±0,03	4,38±0,17	4,62±0,44	4,05±0,03
Брусниця	4,13±0,14	4,05±0,03	4,05±0,03	4,88±0,41	4,88±0,44	4,05±0,03
Мучниця	4,05±0,08	4,05±0,08	4,05±0,08	4,85±0,46	6,06±0,73*	4,05±0,08
Чорниця	4,05±0,03	5,00±0,82	4,05±0,03	4,19±0,14	4,33±0,24	4,05±0,03

*р < 0,01 відносно контролю.

Таблиця 3

Бактерицидні концентрації 90 % водно-етанольних екстрактів лікарських рослин родини Вересові відносно стафілококів, мкг/мл

Екстракти	S. aureus 209-P (ATCC 6538-P)		Клінічні штами (MR)					
	розведення	МБцК, мкг/мл	S. aureus		S. epidermidis		S. haemolyticus	
			розведення	МБцК ₉₀ , мкг/мл	розведення	МБцК ₉₀ , мкг/мл	розведення	МБцК ₉₀ , мкг/мл
Верес	1:8	875	1:8	875	1:8	875	1:8	875
Брусниця	1:16	875	1:8	1750	1:16	875	1:16	875
Мучниця	1:128	180	1:64	360	1:16	1438	1:32	719
Рододендрон	1:32	469	1:32	469	1:16	938	1:16	938
Чорниця	1:32	500	1:16	1000	1:32	500	1:32	500

натній температурі. Як і слід було очікувати, виходячи з результатів попередніх скринінгових досліджень, найвищою протистафілококовою активністю характеризується екстракт листя мучниці (табл. 3). Значну чутливість до нього проявляють метицилінорезистентні стафілококи: при концентраціях 719, 359,5 і 180 мкг/мл спостерігалося повне пригнічення росту 90,3, 77,4 і 29,0 % всіх протестованих штамів відповідно. Порівняно найстійкішими до біологічно активних речовин екстракту мучниці серед метицилінорезистентних коагулазонегативних стафілококів виявилися штами S. epidermidis. Зіставлення значень бактерицидних і бактеріостатичних концентрацій екстракту мучниці показало, що для переважної більшості (96,0 %) тестованих штамів стафілококів вони збігались або при найменні їх співвідношення не перевищувало 2, що вказує на виражений бактерицидний характер протимікробної дії. Для екстракту рододендрону співвідношення МБцК/МБсК становило від 2 до 8, для екстрактів інших рослин родини вересових — 2.

Значно меншу активність проявляє екстракт листя мучниці відносно клінічних штамів грамнегативних бактерій та ентерококів (табл. 4). Але при цьому також виразно простежується бактерицидний характер протимікробної дії.

Таблиця 4

Протимікробні концентрації екстрактів листя мучници відносно
ентеробактерій і псевдомонад

Мікроорганізми	МБцК		МБсК	
	розведення	мкг/мл	розведення	мкг/мл
<i>Esherichia coli</i>	1:8	2875	1:8	2875
<i>Citrobacter diversus</i>	1:8 – 1:16	2875 – 1438	1:8 – 1:16	2875 – 1438
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1:8	2875	1:8 – 1:16	2875 – 1438
<i>Enterobacter cloacae</i>	1:8	2875	1:16	1438
<i>Enterobacter gergoviae</i>	1:8	2875	1:8	2875
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1:8	2875	1:16	1438
<i>Providencia rettgeri</i>	1:16	1438	1:16	1438
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>1:8 – 1:16	>2875 – 1438	1:16 – 1:32	1438 – 719
<i>Burkholderia cepacia</i>	1:8	2875	1:32	719

Бактерицидна дія екстракту вересу звичайного відносно більшості протестованих штамів грамнегативних бактерій проявлялася, як і при дослідженні стафілококів, лише в розведенні 1:8 (в концентрації 875 мкг/мл у перерахунку на твердий залишок екстрагованих речовин). Разом з тим відносно *Hafnia alvei*, *Providencia rettgeri*, *Enterobacter cloacae* та 50 % тест-штамів *Enterobacter aerogenes* біологічно активні речовини 90 % етанольного екстракту вересу проявляли лише бактеріостатичний ефект. Значно менш активними відносно ентеробактерій і псевдомонад є екстракти рододендрону, чорниці та бруслиці. Так, екстракт бруслиці в розведенні 1:8 (1750 мкг/мл) зумовлював повне пригнічення росту лише 55,6 % штамів ентеробактерій. Резистентними до нього виявилися 75 % штамів клебсієл і псевдомонад. Екстракт рододендрону в аналогічному розведенні (1875 мкг/мл) абсолютно не активний відносно *E. coli* і *Kl. pneumoniae*, але проявляє бактеріостатичні властивості відносно *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus*, *Providencia rettgeri*, *Burkholderia cepacia*. Відносно *Pseudomonas aeruginosa* МБцК₅₀ екстракту рододендрону 1875 мкг/мл, МБсК₉₀ – 937,5 мкг/мл.

У клінічних штамів *Enterococcus faecalis* спостерігається виразний прямий взаємозв'язок між рівнем поліантибіотикорезистентності і відносною стійкістю до біологічно активних сполук екстрактів вересових. Пригнічення росту антибіотикочутливих штамів ентерококів спостерігалося при більших розведеннях екстрактів мучници, рододендрону і вересу порівняно з антибіотикорезистентними ізолятами. МБцК₅₀ екстрактів вересу, мучници і рододендрону відносно штамів ентерококів становить 875, 1438 і 1875 мкг/мл відповідно.

Відносно *Corynebacterium xerosis* найактивнішими виявилися 90 % етанольні екстракти листя бруслиці (розведення 1:16, МБцК 875 мкг/мл) і листя мучници (розведення 1:32, МБцК 1438 мкг/мл).

У зв'язку з відсутністю інформації про антифунгальні властивості листя мучници та інших рослин родини Вересові нами проведено їх тестування на 5-и клінічних штамах дріжджеподібних грибів роду *Candida*, виділених від пацієнтів з вагінальним і генералізованим кандидозом. Методом паперових дисків встановлено, що 2 штами характеризувалися чутливістю до ністатину на фоні резистентності до синтетичних антимікотиків тріазолового ряду (клотrimазолу, флюконазолу, ітраконазолу) — профіль резистентності Nys^sIAz^r. У інших 2-х штамів профіль резистентності був протилежним — Nys^rIAz^s. Наведені в табл. 5 результати свідчать, що екстракти мучници володіють вираженими фунгістатичними властивостями відносно штамів грибів *Candida* sp. з різним рівнем резистентності до протигрибкових антибіотиків і синтетичних антимікотиків. Активність 90 %

Таблиця 5

Антикандинозна активність екстрактів рослин родини Вересові

Екстракти	Штамм Candida sp.			
	Nys ^R IAz ^R		Nys ^R IAz ^S	
	діаметр зон затримки росту, мм	МБцК, мкг/мл	діаметр зон затримки росту, мм	МБцК, мкг/мл
Етанол 90% (контроль)	4,53±0,32	—	4,63±0,36	—
90 % етанольні екстракти				
Верес	4,41±0,32	>875	4,05±0,06	>875
Бруслиця	5,35±0,26 [†]	875	4,53±0,47	>875
Мучниця	6,42±0,27 [†] [11,18±0,58]	719 180*	6,37±0,42 [†] [10,15±0,17]	719 180*
Рододендрон	5,41±0,21 [†]	938	4,25±0,17	1875
Чорниця	4,50±0,32	>2000	4,30±0,16	>2000
Ацетонові екстракти				
Верес	4,25±0,20	>2000	4,05±0,03	>2000
Бруслиця	4,56±0,22	>2000	4,05±0,03	>2000
Мучниця	5,25±0,20 [10,57±1,15]	2000 125*	6,83±0,31 [†] [7,25±0,18]	1000 500*
Чорниця	5,13±0,26	2000	4,18±0,14	>2000

^RМБцК.

Примітка. У квадратних дужках наведено діаметри зон часткового пригнічення росту;
[†] — $p < 0,01$ відносно контролю.

водно-етанольних екстрактів листя бруслиці і рододендрону проявлялася лише відносно штамів грибів, чутливих до ністатину. В інших випадках протигрибкової дії екстрактів рослин родини Вересові відносно клінічних штамів *Candida* sp. не спостерігали.

Дослідження ацетонового екстракту листя мучниці методом серійних розведень підтвердило попередній висновок скринінгового тестування про його порівняно меншу протимікробну активність (табл. 6). Крім того, для значної кількості тест-штамів (особливо стафілококів) співвідношення МБцК/МБцК ацетонового екстракту становило від 4 до 16. Тому слід зробити попередній висновок про різний характер діючих речовин, які нагромаджуються в ацетоновому і 90 % водно-етанольному екстрактах листя мучниці. Можна припустити, що екстрагування ацетоном дозволяє отримати екстракт, збагачений вільним гідрохітоном. Але при цьому в нього не потрапляють фенольні гліко-зиди, галотаніни та елаготаніни, які характеризуються високою гідрофільністю. Очевидно, результати тестування 90 % водно-етанольного екстракту є яскравим проявом явища взаємного потенціювання протимікробної дії індивідуальних сполук, присутніх в рослинній сировині [3]. Подальші наші дослідження будуть спрямовані на вивчення хімічного складу одержаних екстрактів мучниці та на ідентифікацію їх протимікробних компонентів.

Комплексний аналіз характеру змін протимікробної активності окремих видів рослин родини Вересові при зміні екстрагентів вказує на різну хімічну природу їх діючих речовин. Уточнення фітохімічного складу, виділення і аналіз властивостей антибіотичних компонентів трави вересу звичайного, листя бруслиці, чорниці і рододендрону східнокарпатського є важливим для обґрунтування можливості їх застосування в сучасній клінічній практиці як антисептичних засобів. Одержані нами в ході проведеного дослідження результати значно розширяють уявлення про клінічні показання до застосування препаратів мучниці. Вони можуть бути корисними при уrogenітальних інфекціях, спричинених пе-

Таблиця 6

Протимікробні концентрації ацетонового екстракту листя мучници

Мікроорганізми	МБцК, мкг/мл	МБсК, мкг/мл
<i>S. aureus</i> 209-P (ATCC 6538-P)	500	250
<i>S. aureus</i> MS	1000 — 2000	125 — 1000
<i>S. aureus</i> MR	1000 — 2000	500
<i>S. epidermidis</i> MS	250 — 2000	125
<i>S. epidermidis</i> MR	250 — 500	125
<i>S. haemolyticus</i> MS	2000 — >2000	500 — 2000
<i>S. haemolyticus</i> MR	2000 — >2000	125 — 2000
<i>S. hominis</i> MS	250 — 500	125
<i>S. hominis</i> MR	250 — 1000	125
<i>S. warneri</i> MS	1000	250
<i>Esherichia coli</i>	>2000	500
<i>Citrobacter freundii</i>	2000	2000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>2000	500
<i>Klebsiella ozaenae</i>	2000	1000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2000	500
<i>Corynebacterium xerosis</i>	>2000	>2000
<i>Candida</i> sp.	1000 — 2000	125 — 500

Примітка. MR — метицилінорезистентні штами стафілококів, MS — метициліночутливі штами.

редусім поліантибіотикорезистентними штамами стафілококів і дріжджеподібних грибів роду *Candida*. Крім того, вимальовується перспектива створення нових лікарських форм з екстрактами листя мучници для місцевого лікування піодермії та ранових інфекцій стафілококової етіології.

Висновки

1. 90 % водно-етанольний екстракт листя мучници звичайної проявляє виражену бактерицидну активність відносно сучасних клінічних штамів *S. aureus* і коагулазонегативних стафілококів, включаючи ізоляти з високим рівнем метицилінорезистентності.

2. Етанольний екстракт листя мучници володіє фунгістатичною активністю відносно клінічних штамів дріжджеподібних грибів роду *Candida* з різним рівнем чутливості до ністатину і синтетичних антимікотиків тріазолового ряду.

3. Чутливість поліантибіотикорезистентних штамів грамнегативних бактерій (ентеробактерій, псевдомонад) і ентерококків до біологічно активних речовин екстракту мучници менша, ніж з антибіотикочутливими штамами.

4. Значним рівнем протистафілококової активності характеризується 90 % етанольний екстракт листя рододендрону східнокарпатського. Екстракти трави вересу звичайного, листя брусниці і чорниці проявляють слабкі протимікробні властивості.

5. Протимікробна активність ацетонових екстрактів рослин родини Вересові нижча, ніж відповідних 90 % водно-етанольних екстрактів.

6. В сучасних умовах зберігається терапевтична ефективність препаратів листя мучници звичайної при урогенітальних інфекціях, особливо спричинених стафілококами і грибами роду *Candida*. Їх можна рекомендувати також для місцевого лікування піодермії та ранових інфекцій стафілококової етіології.

1. Красильников А.П. Справочник по антисептике. — Минск: Высш. шк., 1995. — 367 с.
2. Куцык Р.В., Зузук Б.М., Недоступ А.Т. и др. // Провизор. — 2003. — № 18. — С. 27—31; № 19. — С. 27—29.
3. Смирнов В.В., Бондаренко А.С. // Фітотерапія в Україні. — 1999. — № 1—2. — С. 7—12.
4. Фокина Г.И., Фролова Т.В., Ройхель В.М. и др. // Вопр. вирусологии. — 1991. — Т. 36, № 1. — С. 18—21.
5. Фокина Г.И., Ройхель В.М., Фролова М.П. и др. // Там же. — 1993. — Т. 38, № 4. — С. 170—173.
6. Bomser J., Madhavi D.L., Singletary K. et al. // Planta Med. — 1996. — Vol. 62, № 3. — P. 212—216.
7. Cignarella A., Nastasi M., Cavalli E. et al. // Thromb. Res. — 1996. — Vol. 84, № 5. — P. 311—322.
8. Laplaud P.M., Lelubre A., Chapman M.J. // Fundam. Clin. Pharmacol. — 1997. — Vol. 11, № 1. — P. 35—40.
9. Matsuda H., Tanaka T., Kubo M. // Yakugaku Zasshi. — 1991. — Vol. 111, № 4—5. — P. 253—258.
10. Matsuda H., Nakamura S., Tanaka T. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 112, № 9. — P. 673—677.
11. Simon A., Najid A., Chulia A.J. etc. // Biochim. Biophys. Acta. — 1992. — Vol. 1125, № 1. — P. 68—72.
12. Tunon H., Olavsdotter C., Bohlin L. // J. Ethnopharmacol. — 1995. — Vol. 48, № 2. — P. 61—76.

Надійшла до редакції 27.12.2004.

Н.И.Фрыч, Л.М.Вивчарук, Р.М.Мизюк, Л.М.Куровец, Р.В.Куцык

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА ВЕРЕСКОВЫЕ (ERICACEAE JUSS.)

Методами диффузии в агар и серийных разведений в агаре установлена противомикробная активность 90 % водно-этанольных экстрактов растений семейства Вересковые (Ericaceae Juss.) относительно современных клинических штаммов микроорганизмов, включая полиантибиотико-резистентные изоляты. Экстракт толокнянки обыкновенной (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.) проявляет выраженную бактерицидную активность относительно метициллинорезистентных *S. aureus* и коагулазоотрицательных стафилококков (МБЦ₉₀ 360 и 719 мкг/мл соответственно), а также фунгистатическую активность относительно клинических штаммов дрожжеподобных грибов рода *Candida* с различным уровнем чувствительности к нистатину и синтетическим триазоловым антимикотикам. Чувствительность полиантибиотикорезистентных штаммов грамотрицательных бактерий и энтерококков к биологически активным веществам экстракта толокнянки меньше по сравнению с антибиотикочувствительными штаммами. Значительной противостафилококковой активностью характеризируется 90 % водно-этанольный экстракт листьев рододендрона восточнокарпатского (*Rhododendron kotschy* Simonk.). Слабые противомикробные свойства обнаружены у экстрактов травы вереска обыкновенного, листьев брусники и черники. Активность ацетоновых экстрактов растений семейства Вересковые ниже, чем соответствующих 90 % водно-этанольных экстрактов. Результаты исследования подтверждают терапевтическую эффективность препаратов листьев толокнянки обыкновенной в современных условиях при урогенитальных инфекциях, особенно стафилококковой и грибковой этиологии. Их можно также рекомендовать для местного лечения пиодермии и раневых стафилококковых инфекций.

N.I.Frych, L.M.Vivcharuk, R.M.Miziuk, L.M.Kurovets, R.V.Kutsyk

INVESTIGATION ON ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ERICACEAE JUSS. PLANTS

SUMMARY

The antimicrobial activity of 90 % aqueous-ethanolic extracts of Ericaceae Juss. plants against actual clinical microbial isolates including multiple drug resistant strains by agar diffusion and agar dilution techniques was established. The bear berry (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.) leaves extract showed significant bactericidal activity against methicillin-resistant *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci (MBC₉₀ 360 and 719 mkg/ml accordingly). Its fungistatic activity against clinical strains of *Candida* yeasts with a various level of sensitivity to nystatin and synthetic triazole antimycotics was demonstrated as well. Multiple drug resistant gram-negative bacteria and enterococci were less sensitive to biologically active substances of bear berry extract comparing with antibiotic sensitive strains. The significant antistaphylococcal activity is peculiar to 90 % aqueous-ethanolic extract of eastcarpathian rhododendron (*Rhododendron kotschy* Simonk.) leaves. Besom herb (*Calluna vulgaris* (L.) Hull.), cowberry leaves (*Vaccinium vitis-idaea* L.) and bilberry leaves (*Vaccinium myrtillus* L.) extracts are characterized by weak antimicrobial properties. In a general the antimicrobial activity of acetone extracts of Ericaceae Juss. plants is lower than 90 % aqueous-ethanolic ones. Presented research results confirm the efficiency of bear berry leaves preparations for the treatment of urologic and genital infections, especially of staphylococcal and yeasts ethiology in the actual conditions. They can also be recommended for pyoderma and staphylococcal wound infections local treatment.



Вранці та ввечері -
так просто!



Амоксиклав® 2x

амоксицилін + клавуланова кислота

1000 мг

тяжкі інфекції

2 x 1

625 мг

помірні інфекції

2 x 1



a new Sandoz company

ІМУНО-ТОН®

сироп 100 мл

ОБЕРІГ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я



Володіє комбінованою імуностимулюючою та адаптогенною діями.

Склад: ехінацея, елеутерокок, звіробій.

Застосування:

- Вторинні імунодефіцити.
- Імунодефіцитний та астенічний стані:
 - при хронічних запальних захворюваннях;
 - після антибіотикотерапії.
- Фізична та психоемоційна перетоми.

